

Aus der Hautklinik der Freien Universität Berlin
im
Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Augustenburger Platz 1
1000 Berlin 65
Direktor: Professor Dr. med. G. Stüttgen

**Untersuchungen zur allergisierenden Wirkung
und zum Penetrationsverhalten in menschlicher Haut (in vitro)
von Bestandteilen medizinischer und kosmetischer Externa.**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christel Maak
aus Lüneburg
Berlin ~~1982~~

1983



Aus der Hautklinik der Freien Universität Berlin
im

Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Augustenburger Platz 1

1000 Berlin 65

Direktor: Professor Dr. med. G. Stüttgen

**Untersuchungen zur allergisierenden Wirkung
und zum Penetrationsverhalten in menschlicher Haut (in vitro)
von Bestandteilen medizinischer und kosmetischer Externa.**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christel Maak
aus Lüneburg
Berlin 1982

Referent: Prof. Dr. med. A. Zesch

Korreferent: Prof. Dr. med. F. Klaschka

Arten 211/83a gelblich

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 05.08.1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546618_0018

INHALTSVERZEICHNIS

1. Vorleitung

1.1. Material und Aufbau

Meinen Eltern gewidmet.

1.2. Eigenes Vorwort

1.2.1. Persönliche Überlegungen

1.2.2. Zusammenfassung der nach dem Material zu erhaltenden

Ergebnisse und Feststellungen

1.2.3. Zusammenfassung der verschiedenen Überlegungen

1.2.4. Ausführung der verschiedenen Überlegungen

1.2.5. Textauswahl

1.2.6. Zusammenfassung der Textauswahl

1.2.7. Zusammenfassung der verschiedenen Überlegungen

1.2.8. Textauswahl

1.2.9. Zusammenfassung der Textauswahl

1.2.10. Zusammenfassung der verschiedenen Überlegungen

1.2.11. Textauswahl

1.2.12. Zusammenfassung der Textauswahl

1.2.13. Zusammenfassung der verschiedenen Überlegungen

1.2.14. Textauswahl

1.2.15. Zusammenfassung der Textauswahl

1.3. Zusammenfassung der verschiedenen Überlegungen

1.4. Zusammenfassung der verschiedenen Überlegungen

1.5. Zusammenfassung der verschiedenen Überlegungen

1.5.1. Zusammenfassung der verschiedenen Überlegungen

2. Die Zusammenfassung

2.1. Zusammenfassung

2.1.1. Zusammenfassung der verschiedenen Überlegungen

2.1.2. Zusammenfassung der verschiedenen Überlegungen

2.1.3. Zusammenfassung der verschiedenen Überlegungen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	7
II. Material und Methode	11
A. Eigene Testungen mit Salbengrundlagen und Emulgatoren	11
1. Galenische Zubereitungen	11
2. Anwendungsbereiche und Vorkommen einiger Salben- grundlagen und Emulgatoren	19
3. Herstellerfirmen der verwendeten Substanzen	20
4. Ausführung der Epicutantestungen	22
4.1. Testpflaster	22
4.2. Substanz pro Testpflaster	22
4.3. Auswahl der Patienten und Probanden	22
4.4. Testort	23
4.5. Vorbereitung des Testgebietes	23
4.6. Ermittlung der Testkonzentration	23
4.7. Kontrolltestungen	24
4.8. Einwirkungsdauer der Testsubstanzen	24
4.9. Auswertung der Testreaktionen und Begriffsdefinitionen	24
4.10. Vorbeugung von Ablesefehlern	26
B. Zahlenmäßige und prozentuale Auswertung der positiven Reaktionen der epicutanen Testung mit Salbengrundlagen aus den Jahren 1974 - 1980 einer Berliner Hautklinik	27
1. Erstellung der Tabellen	27
C. Die Penetration	29
1. Material	29
1.1. Radiomarkierte Substanzen	29
1.2. Zusammensetzung der Reagenzien für die Flüssigkeits-Szintillationsmessung	29

	Seite
1.3. Haut für die Penetrationsversuche	30
2. Markierung der Salben	31
3. Berechnung der Aktivität der radiomarkierten Salben	33
4. Vorbehandlung der Haut zur Penetration	35
5. Aufbau der Penetrationskammern	36
6. Vorbereitung der Kammern zur Penetration	37
7. Penetrationsvorgang	37
8. Unterbrechung des Penetrationsvorganges	38
9. Aufarbeitung der Haut	39
9.1. Hornschicht	39
9.2. Epidermis und Corium	40
9.3. Penetrationskammerwasser	40
9.4. Watte	41
10. Aktivitätsmessung	42
11. Bilanzierung des Aktivitätsverbleibes	42
III. Ergebnisse	43
A. Eigene Testungen mit Salbengrundlagen und Vehikel- bestandteilen von Externa	43
1. Polyäthylenglykol (PAG)	43
2. Propylenglykol (PG)	43
3. Lanolin und Eucerin ^R	44
4. Cetylalkohol	44
5. Myristylalkohol	45
6. Stearylalkohol	45
7. Atlas G 1441 ^R	46
8. Span 80 ^R	46
9. Span 60 ^R	46
10. Tween 40 ^R	47
11. Tween 80 ^R	47
12. Atlas G 2162 ^R	47
13. Arlace1 83 ^R	48

	Seite
14. Betrachtung der positiven Reaktionen auf Emulgatoren an einzelnen Patienten	48
B. Zahlenmäßige und prozentuale Auswertung der positiven Reaktionen der epicutanen Testung mit Salbengrundlagen an Patienten einer Berliner Hautklinik aus den Jahren 1974 - 1980	49
1. Positive Reaktionen in Abhängigkeit von der Salbengrundlage	49
a. Eucerin-Salbe (Fa. Beiersdorf)	49
b. Lanolin (DAB7 - DAB8)	49
c. Lanette-Salbe (Hausvorschrift der Krankenhaus- apotheke)	50
d. Polyäthylenglykol-Salbe (DAB7 - DAB 8)	50
e. Vaselinum album (DAB7 - DAB8)	50
2. Die unterschiedliche Häufung positiver Reaktionen in Abhängigkeit vom Patientengut	51
a. Eucerin-Salbe (Fa. Beiersdorf)	51
b. Lanolin (DAB7 - DAB8)	51
c. Lanette-Salbe (Hausvorschrift der Krankenhaus- apotheke)	52
d. Polyäthylenglykol-Salbe (PAG) (DAB7 - DAB8)	52
e. Vaselinum album (DAB7 - DAB8)	52
f. Propylenglykol (PG) (20 % in H ₂ O)	52
3. Positive Reaktionen auf mehrere Salbengrundlagen, die Wollwachsalkohole enthalten	53
a. Eucerin-Salbe (Fa. Beiersdorf)	54
b. Lanolin (DAB7 - DAB8)	54
c. Lanette-Salbe (Hausvorschrift der Krankenhaus- apotheke)	54
C. Penetrationsuntersuchungen mit radiomarkierten Hilfsstoffen in verschiedenen Salbengrundlagen	55

1. Das zeitabhängige Penetrationsverhalten von markiertem PÄG*900 in Polyäthylenglykolen der Molekulargewichte 400 und 1000 als Vehikel mit und ohne Hornschicht	55
1.1. Verhalten in der Hornschicht	55
1.2. Verhalten von markiertem PÄG*900 in PÄG 400 als Vehikel (PÄG*900 - 400) in Epidermis und Corium	55
1.3. Verhalten von markiertem PÄG*900 in PÄG 1000 als Vehikel (PÄG*900 - 1000) in Epidermis und Corium	56
1.4. Verhalten von markiertem PÄG*900 in einem Gemisch zu gleichen Teilen aus PÄG 1000 und PÄG 400 als Vehikel (PÄG*900 - 1000/400) in Epidermis und Corium	58
2. Das zeitabhängige Penetrationsverhalten von markiertem PÄG*4000 in PÄG 4000 als Vehikel bei Untersuchungen an Haut mit und ohne Hornschicht	59
3.1. Die zeitabhängige Penetration von radiomarkiertem Cetylalkohol in wasserhaltiger Wollwachsalkohol-salbe (DAB8)	61
3.2. Die zeitabhängige Penetration von radiomarkiertem Cetylalkohol in wasserhaltiger hydrophiler Salbe (DAB8)	61
4. Das zeitabhängige Penetrationsverhalten von radio-markiertem Octadecan in den Vehikeln des DAB8: wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe, wasserhaltige hydrophile Salbe und Vaselinum album	62
IV. Diskussion	63
V. Zusammenfassung	74
VI. Abbildungen und Tabellen	78
VII. Literaturverzeichnis	125

I. EINLEITUNG

Externa bzw. Salben bestehen aus Wirkstoff und Hilfsstoffen. Die grundsätzliche Voraussetzung für diese Zusammensetzung als Therapeutikum besteht in der Tatsache, daß der Wirkstoff freigesetzt wird, um am Erfolgsorgan "Haut" zu wirken, während die Hilfsstoffe die halbfeste Konsistenz der Salbe sicherstellen, als Stabilisatoren, Emulgatoren und Konservierungsmittel die gleichbleibende Qualität einer Zubereitung garantieren, selbst aber unwirksam bzw. inert sein sollen.

Daß die pharmakologische Unwirksamkeit von den üblicherweise gebräuchlichen Hilfsstoffen mitunter nicht ganz erfüllt wird, ist bekannt, seit Kontaktallergien bzw. Sensibilisierungen ausgelöst durch "Hilfsstoffe" gefunden wurden, die sehr wohl eine "Wirkung", wenn auch eine unerwünschte, darstellen.

Erstmals wurde von Marcus (33) 1922 über Kontaktekzeme nach Anwendung von Nivea-Creme berichtet, er machte jedoch noch keine Angaben über die Häufigkeit der möglicherweise durch Wollwachsalkohole hervorgerufenen Allergien. Bei Peter, Schröpel und Franzwa (8) findet sich eine Zusammenstellung der bis 1967 publizierten Arbeiten zu diesem Themenkomplex. Die Häufigkeit positiver Epicutantests auf Nivea-Creme, Lanolin, Wollwachsextrakte, Eucerin, Eucerit, Cholesterinester, Weichparaffin, Parfümölen, Lanette-Wachs, Cetylan, Wollfettalkohole, in Bezug auf die insgesamt getesteten Patienten schwankt zwischen 0,04 und 33,3 %, im Mittel jedoch zwischen 5 und 10 %.

Von den meisten der dort genannten Autoren wurde das Allergen in der aliphatischen Fraktion der Alkoholkomponente im Adeps Lanae vermutet.

Peter, Schröpel und Franzwa (8) gelang es, diese Vermutung zu bestätigen, indem sie mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie Adeps Lanae in verschiedene Fraktionen trennten, diese gaschromatographisch und infrarotspektrometrisch identifizierten und deren allergene Potenz mit

Epicutantests an Nichteucerinallergikern und Eucerinallergikern nachwiesen. Sie fanden, daß fast alle aliphatischen Alkohole von C_{12} - C_{26} eine, wenn auch unterschiedliche, ekzematogene Potenz besitzen.

Peter und Schröpel (7) berichteten, daß von den o.g. Testalkoholen der C_{14} -Alkohol (Myristylalkohol) und der C_{16} -Alkohol (Cetylalkohol) am häufigsten reagierten, während alle übrigen Fettalkohole wesentlich schwächere epicutane Wirksamkeit zeigten und auffallenderweise reiner C_{18} -Alkohol (Stearylalkohol) bei allen Patienten negative Ergebnisse aufwies.

Hannuksela, Kousa und Pirilä (17) testeten 1975/76 erstmals zahlreiche gebräuchliche Emulgatoren an insgesamt 1206 Ekzematikern und fanden in 2,1 % allergische Reaktionen. Vorher waren nur einzelne Emulgatoren an größeren Patientenzahlen untersucht worden, z.B. Triäthanolamin von Fischer et al. (31), sie fanden positive Reaktionen in 0,9 - 2 % der Patienten oder Lanette O und Lanette N von Bandmann und Dohn (34).

Fischer et al. (31) schlugen 1974 vor, Propylenglykol in einer Konzentration von 10 % in H_2O zu testen und ekzematöse Reaktionen bei dieser Testkonzentration als allergisch bedingt zu betrachten, da die Unterscheidung von Reiz- und Allergie-Reaktionen bei Propylenglykol besonders schwierig ist. Niedrigere Konzentrationen lösen nach Shore und Shelley (18) keine Reaktionen mehr aus.

Pevny und Uhlich (19) berichteten von einer Zunahme der Allergien gegen Propylenglykol (getestet 10 % in H_2O), sie fanden 1973/74 8,3 % positiver Reaktionen bei eigenen Untersuchungen, während von Huriez et al. (35) 1966 und von Braun (20) 1969 "nur" in 4 % positive Reaktionen gefunden wurden.

Bei Polyäthylenglykolen fand sich bisher eine auffällig unterschiedliche Häufigkeit positiver Reaktionen in Abhängigkeit vom Molekulargewicht. Braun (20) zeigte, daß niedermolekulare Polyäthylenglykole (MG 300 und MG 400) wesentlich häufiger allergische Reaktionen verur-

sachen als Polyäthylenglykole der Molekulargewichte 1000 und 1500. Die Häufigkeit positiver Reaktionen liegen nach Pevny und Uhlich (19) für Polyäthylenglykol 300 bei 4 - 4,5 %.

Die "Gefährlichkeit" der Hilfsstoffe von Externa liegt in der Tatsache, daß ihr Penetrationsverhalten an der Haut, ihre systemische Wirkung im menschlichen Organismus nach perkutaner Resorption und über ihre chronische Toxizität sehr wenig bekannt ist, bei weiter Verbreitung und auch oraler Anwendung (Polyäthylenglykole).

Die vorliegende Arbeit soll zur weiteren Klärung und Ergänzung bereits vorliegender Daten über das Verhalten dieser Hilfsstoffe beitragen. Bekanntlich liegen über die weit verbreiteten Wollwachsalkoholgemische (Lanolin und Eucerin) seit Jahren diesbezüglich Daten vor, über einzelne Wollwachsalkohole jedoch nur wenige und über Emulgatoren und flüssige Hilfsstoffe wie Propylenglykol und Polyäthylenglykol kaum bis gar keine.

Es sollte versucht werden, die Entwicklung der Zunahme bzw. Abnahme solcher epicutaner Hilfsstoff-Überempfindlichkeiten - allergisch oder toxisch bedingt - die in einer Hautklinik bei gleichbleibender Methodik im selben Allergie-Labor über viele Jahre erfaßt wurden, durch gezielte Auswertung aufzuarbeiten und zu werten.

An bekannten "Hilfsstoff-Allergikern", die auch bei Nachtestung noch positiv reagieren, sollen verschiedene "belastete" und "unbelastete" Hilfsstoffe untersucht werden, hinsichtlich ihrer allergenen Potenz, ihrer optimalen Testkonzentration und Auslösung von Reiz- und toxischen Reaktionen.

Weiterhin soll das Penetrationsverhalten verschiedener Hilfsstoffe, wie Cetylalkohol und Octadecan in verschiedenen Salbengrundlagen, sowie von Polyäthylenglykolen verschiedener Molekulargewichte, in der menschlichen Haut in vitro untersucht werden, um aufgrund deren Quantität in der Epidermis evtl. eine Erklärung zu finden für ihre unterschiedliche

ekzematogene Wirkung. Daneben erschien es von Nutzen zu sein, quantitative Angaben über Penetration und Permeation solcher Hilfsstoffe zu ermitteln.

II. MATERIAL UND METHODIK

A. Eigene Testungen mit Salbengrundlagen und Emulgatoren

1. Galenische Zubereitungen

Für die Epicutantestungen wurden die zu untersuchenden Salbengrundlagen und Emulgatoren entweder mit destilliertem Wasser auf die Testkonzentration verdünnt oder in gelbes Vaseline eingearbeitet.

Zur besseren Verarbeitung wurde bei einigen Salbenzubereitungen zunächst etwas Paraffinum subliquidum zugegeben oder im Wasserbad bei ca. 45 ° C gearbeitet. Die Testkonzentrationen der einzelnen Zubereitungen richteten sich nach den bisher bewährten Größen des "Allergie-Labors" einer Berliner Hautklinik und nach den Angaben in der Literatur (Pevny und Uhlich (19), Shore und Shelley (18), Bandmann und Breit (10), Hannuksela, Kousa und Pirilä (17), Iden und Schroeter (13), Fischer, Pascher und Kanof (31), Fischer (32), Bandmann (4) und Bandmann und Fregert (1)).

Für die Emulgatoren, die nicht routinemäßig getestet werden, wurden verschiedene - häufig entsprechend der in Externa üblichen Hilfsstoffkonzentration - Konzentrationen zubereitet und gleichzeitig untersucht, um eine optimale Testkonzentration zu finden.

1.1. 1,2-Propylenglykol (PG)

Zweiwertiger Alkohol: $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2$ ölartig-flüssig
 | |
 OH OH

Testkonzentrationen:

- a) 1,2-Propylenglykol 10 % in H₂O
- b) 1,2-Propylenglykol 20 % in H₂O
- c) 1,2-Propylenglykol 30 % in H₂O
- d) 1,2-Propylenglykol 40 % in H₂O
- e) 1,2-Propylenglykol 50 % in H₂O
- f) 1,2-Propylenglykol 100 %

1.2. Polyäthylenglykol (PAG)

Kondensationspolymere des Äthylenoxyds ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$)
 $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_n$

Mol. Gew.: bis 700 flüssig

bis 1000 wachsartig

bis 4000 paraffinartig

Testkonzentrationen:

- a) PAG 4000 80 % in H₂O
- b) PAG 1000 80 % in H₂O
- c) PAG 400 80 % in H₂O
- d) PAG 400 40 % in H₂O
- e) PAG 400 100 %

Die Testkonzentration 80 % in H₂O wurde gewählt, um bei PAG 4000 und PAG 1000 streichfähige Salben zu erhalten.

1.3. Stearylalkohol

Octadecylalkohol ($C_{18}H_{38}O$)

Testkonzentrationen:

- a) Stearylalkohol (ca. zu 92,8 % rein, s. Tab. 8) 15 % in Vaseline
 - 15 Teile Stearylalkohol
 - 10 Teile Paraff. subliqu.
 - 75 Teile Vaselinum flavum
- b) Stearylalkohol reinst (max. 0,1 % Verunreinigungen) 15 % in Vaseline
 - 15 Teile Stearylalkohol
 - 10 Teile Paraff. subliqu.
 - 75 Teile Vaselinum flavum
- c) Stearylalkohol (99,7 % rein) 15 % in Vaselinum flavum
 - 15 Teile Stearylalkohol
 - 10 Teile Paraff. subliqu.
 - 75 Teile Vaselinum flavum

1.4. Cetylalkohol

Hexadecylalkohol ($C_{16}H_{34}O$)

Testkonzentrationen:

- a) Cetylalkohol 15 % in Vaseline
 - 15 Teile Cetylalkohol
 - 10 Teile Paraff. subliqu.
 - 75 Teile Vaselinum flavum

1.5. Myristylalkohol

Tetradecylalkohol ($C_{14}H_{30}O$)

Testkonzentrationen:

a) Myristylalkohol 15 % in Vaseline

15 Teile Myristylalkohol

10 Teile Paraff. subliqu.

75 Teile Vaselinum flavum

b) Myristylalkohol 30 % in Vaseline

30 Teile Myristylalkohol

10 Teile Paraff. subliqu.

60 Teile Vaselinum flavum

c) Myristylalkohol 5 % in Vaseline

5 Teile Myristylalkohol

10 Teile Paraff. subliqu.

85 Teile Vaselinum flavum

1.6. Span 80^R

sorbitan monooleat

Testkonzentrationen:

a) Span 80^R 8 % in Vaseline

b) Span 80^R 5 % in Vaseline

c) Span 80^R 2 % in Vaseline

1.7. Span 60^R

sorbitan monostearat

Testkonzentrationen:

- a) Span 60^R 5 % in Vaseline
- b) Span 60^R 2 % in Vaseline

1.8. Tween 80^R

polyoxyethylene sorbitan monooleat

Testkonzentrationen:

- a) Tween 80^R 5 % in Vaseline
- b) Tween 80^R 2 % in Vaseline

1.9. Tween 40^R

polyoxyethylene sorbitan monopalmitat

Testkonzentrationen:

- a) Tween 40^R 5 % in Vaseline
- b) Tween 40^R 2 % in Vaseline

1.10. Atlas G 1441^R

polyoxyethylene sorbitol lanolin Derivate

Testkonzentrationen:

- a) Atlas G 1441^R 20 % in Vaseline
- b) Atlas G 1441^R 10 % in Vaseline

1.11. Atlas G 2162^R

polyoxyethylene oxypropylene stearat

Testkonzentrationen:

- a) Atlas G 2162^R 20 % in Vaseline
- b) Atlas G 2162^R 10 % in Vaseline

1.12. Arlacel 83^R

sorbitan sesquioleat

Testkonzentrationen:

- a) Arlacel 83^R 20 % in Vaseline
- b) Arlacel 83^R 10 % in Vaseline
- c) Arlacel 83^R 5 % in Vaseline

1.13. Eucerin^R wasserfrei

Eucerin. anhydr.

5 Teile emulgierende Wollwachsalkohole

95 Teile aliphatische Kohlenwasserstoffe

1.14. Lanolin (DAB 8)

65 Teile Wollwachs

20 Teile Wasser

15 Teile Paraff. subliqu.

1.15. Lanette N^R

emulgierender Cetylstearylalkohol (DAB 8)

90 Teile Cetylstearylalkohol (Lanette O^R)

10 Teile Cetylstearylschwefelsaures Natrium (Lanette E^R)

5 Teile Wasser

1.16. Lanette Salbe

Hausvorschrift der Apotheke im Rudolf-Virchow-Krankenhaus Berlin

33,0 Teile Lanette N^R

17,6 Teile Cetiol

17,2 Teile Paraff. subliqu.

2,2 Teile Tween 20^R

20,0 Teile Vaseline album

130,0 Teile dest. Wasser

2. Anwendungsbereiche und Vorkommen einiger Salbengrundlagen und Emulgatoren

1,2-Propylenglykol (PG)

Als Lösungsmittel für Antioxydantien, Fette, Wachse, Farbstoffe, ätherische Öle, Harze, Duftstoffe.

Als Weichmacher in Schmiermitteln.

Als Konservierungsmittel in kosmetischen Cremes, Gesichts-, Rasier-Haarwässern, Mundpflegemitteln.

Als Feuchthaltungsmittel und Konservierungsmittel für Tabak, in Raum-spray gegen Fäulnis und Schimmelbildung, in Frostschutzmitteln.

Polyäthylenglykol (PAG)

Als Polyäthylenglykolsalbe (DAB 8): 1 Teil PAG 300, 1 Teil PAG 1500.

Als Salben- und Lotiongrundlage, in Gesichts-, Rasier- und Haarwasser, in Shampoos und Lippenstiften.

Industriell als Weichmacher, Appreturmittel, Netzmittel, Antistatika. Sie werden wasserlöslichen Kunstharzen, Bleistiftminen, Einfettungsmitteln, Schmiermitteln, Formeneinstreichmitteln in der Gummi- und Kunststoffindustrie zugesetzt.

Stearylalkohol

Bestandteil von Salbengrundlagen und Emulgatoren in medizinischen und kosmetischen Salben und Cremes, Bestandteil der Wollwachsalkohole (Lanolin), als Lippenstiftmasse, in Schaumverhütungsmitteln, in der Textilindustrie zum Schmelzen, Schlichten, Avivieren usw.

Beispiele: Lanette^R-O (Henkel)

Lanette^R-N (Henkel)

FAPG^R (Grünenthal: "Fettalkoholpolyaethylenglykol-Salbe")

Cetylalkohol

Als Salbengrundlage und Stabilisator in medizinischen und kosmetischen Salben und Cremes, Bestandteil der Wollwachsalkohole (Lanolin).

Myristylalkohol

Bestandteil der Wollwachsalkohole (Lanolin).

Lanette 14^R (Fa. Henkel).

Lanolin (Wollwachsalkohol)

In zahlreichen Externa als Emulgator, als Bestandteil von Salbengrundlagen in medizinischen und kosmetischen Salben und Cremes.

Eucerin

Aus Wollwachs und Vaseline hergestellte Salbengrundlage.

Zum Beispiel in Nivea-Creme^R.

3. Herstellerfirmen der verwendeten Substanzen

Für die freundliche Überlassung der Salbengrundlagen und Emulgatoren gilt mein besonderer Dank folgenden Firmen:

Firma Atlas Chemie, Essen

Atlas G-1441^R

Atlas G-2162^R

Arlacel-83^R

Span 80^R

Span 60^R

Firma Schering AG, BerlinTween 40 ^RTween 80 ^R

Polyäthylenglykol 400, 4000, 1000

1,2-Propylenglykol

Myristylalkohol

Cetylalkohol

Stearylalkohol

Stearylalkohol 99,7 %

Firma Grünenthal GMBH, Aachen

Stearylalkohol 99,9 %

Firma Henkel KGaA, DüsseldorfLanette 0 ^RLanette 14 ^RLanette 16 ^R

4. Ausführung der Epicutantestung

4.1. Testpflaster

Die Lämpchen des Testpflasters "Leukotest" (Beiersdorf) aus Watte sind gegen die haftende Klebefläche des reizarmen Pflasters durch eine Kunststoffolie isoliert. Dieser Schutzring aus Zellglas ermöglicht gute Ablesung, auch bei stärkerem Pflasterreiz.

4.2. Substanzmenge pro Testpflaster

Die jeweils auf das Lämpchen aufgetragene Menge der zu testenden Substanz hatte, in Anlehnung an die bisher im Testlabor bewährten Größen, bei halbfesten Stoffen (Salben) ca. Erbsengröße. Bei flüssigen, zu pipettierenden Substanzen erwiesen sich ca. 2 - 3 Tropfen als ausreichende Menge, um das Lämpchen des Testpflasters zu durchtränken.

4.3. Auswahl der Patienten und Probanden

Es wurden nur solche Patienten in die Untersuchungsreihe aufgenommen, die wegen eines sicher positiven Epicutantests auf Eucerin, Lanolin, Polyäthylenglykol oder Lanette im Jahr 1978 im "Allergie-Labor" einer Berliner Hautklinik erfaßt worden waren.

Als Probanden nahmen Patienten und gesunde Personen an den Untersuchungen teil, bei denen weder Allergien noch Hautunverträglichkeitsreaktionen bekannt waren.

Patienten und Probanden wurden schriftlich von den erneuten Epicutantestungen unterrichtet, nach ihrer Einwilligung einbestellt und die Testungen wie beschrieben durchgeführt.

4.4. Testort

Als Testort wurde der von Baer und Witten (2) beschriebene Rückenabschnitt gewählt, der oben waagrecht vom Dorn des ersten Brustwirbels, seitlich von der hinteren Axillarlinie und caudal von der die Beckenkämme tangierenden Linie begrenzt wird. Das Feld über den Wirbeln selbst gehört nicht der Testfläche an.

Getestet wurden nur Patienten, deren Rückenhaut frei von krankhaften Veränderungen war.

Besondere Beachtung fand bei Patienten mit chronischen Erkrankungen der Haut der jeweilige Zustand ihrer Dermatosen. Es wurden keine Testungen während eines akuten Schubes vorgenommen.

4.5. Vorbereitung des Testgebietes

Um sicher zu sein, daß sich keine Rückstände von Cremes, Salben, Schüttelmixturen o.ä. auf dem Testgebiet befanden und um durch eine Entfettung die Haftung des Testpflasters zu verbessern, wurde der Rücken, jeweils unmittelbar vor der Testung, mit Wund-Benzin gereinigt.

Es wurde die dadurch hervorgerufene 1959 von Spier (3) beschriebene Modifikation der Läppchenprobe bewußt in Kauf genommen, um die Haftung des Testpflasters zu gewährleisten.

4.6. Ermittlung der Testkonzentration

Einige der in dieser Arbeit getesteten Substanzen wurden bisher nicht für Allergietestungen routinemäßig verwendet. Um herauszufinden, bei

welcher Konzentration des Teststoffes die Reizschwelle liegt, wurden Verdünnungsreihen angefertigt und die jeweiligen Substanzen in verschiedenen Konzentrationen gleichzeitig getestet.

4.7. Kontrolltestungen

Um die Testfähigkeit der einzelnen Substanzen sowie die Bedeutung fraglicher Reaktionen zu klären, wurden Testungen an Personen durchgeführt, bei denen weder Allergien noch Unverträglichkeitsreaktionen geringerer Ausprägung bekannt waren.

4.8. Einwirkungsdauer der Testsubstanzen

Das Testpflaster wurde während 48 Stunden auf dem Testort belassen. Eine zweite Ablesung wurde nach weiteren 24 Stunden vorgenommen.

Die Patienten wurden gebeten, bei noch später auftretenden Reaktionen, sich ein weiteres Mal im "Allergie-Labor" vorzustellen.

4.9. Auswertung der Testreaktionen und Begriffsdefinitionen

Für die halbquantitative Auswertung wurden in Anlehnung an Bandmann und Fregert (1) folgende Kriterien gewählt:

- + Reaktionen mit deutlichem Erythem im Umfang des aufgelegten Läppchens.
- + / ++ Deutliches Erythem mit deutlicher Infiltration, meist über den Umfang des Läppchens hinausgehend.

- ++ Vereinzelte Papeln auf infiltrativ-erythematischem Grund.
- ++/+++ Papeln und vereinzelte Vesikeln auf stärker infiltriertem Erythem.
- +++ Dichtstehende Vesikel auf stark infiltriertem Erythem.
- ++++ Blasenbildende Reaktion.
- ? Schwache, nicht infiltrierte Erytheme. Genauere Abklärung bei späterer Ablesung oder durch Kontrolluntersuchungen nötig.

Als positive Reaktion, d.h. vorhandene Allergie bzw. Unverträglichkeit, gelten alle mit + bis ++++ bezeichneten Hautreaktionen.

Im Verlauf dieser Arbeit wird bei positiven Reaktionen nicht von Allergien gesprochen, sondern von Überempfindlichkeitsreaktionen, da keine histologischen Untersuchungen zum Beweis der echten allergischen Reaktion, die mit primär basaler Spongiose, Parakeratose und lymphomonohistiozytärer Infiltration im Corium einhergeht, durchgeführt wurden.

Als toxische Reaktionen wurden folgende nach Bandmann und Fregert (1) klinisch-morphologisch gedeutete Hautveränderung angesehen und entsprechend gedeutet:

1. Schwaches Erythem ohne Infiltration, das sich innerhalb eines Tages nach Entfernen des Testpflasters entwickelt.
2. Gleichbleibende Rötung mit einem braunen Schimmer, etwa einen Tag bestehend.
3. Erosion ohne Infiltration, nur am Testort.
4. Glanzreaktion (effet du savon): Am Testort glänzende Oberfläche, gerunzelt, nicht infiltrierte.
5. Blase (ohne umgebendes Erythem, nur am Testort, scharf begrenzt).

Reizreaktion: Reaktionen mit deutlichem Erythem im Umfang des aufgelegten Lappchens bei Ablesung nach 48 h Exposition, die nach 72 h nicht mehr nachweisbar sind.

4.10. Vorbeugung von Ablesefehlern

Nach Abnahme des Testpflasters und oberflächlicher Reinigung des Testortes mit Wund-Benzin wurden die einzelnen Teststellen mit einem blauen wasserfesten Stift (Edding 3000) für die spätere Ablesung markiert.

Je nach Ausprägung der durch das Pflaster hervorgerufenen Reizreaktion der Haut wurde mit der Ablesung der Testergebnisse 5 bis 30 Minuten gewartet.

Die Reihenfolge der Testsubstanzen auf dem Testpflaster (jeweils 5 Felder) sowie die Reihenfolge der Pflasterstreifen auf dem Rücken, wurden konstant gehalten und stets getrennt notiert.

B. Zahlenmäßige und prozentuale Auswertung der positiven Reaktionen der epicutanen Testung mit Salbengrundlagen aus den Jahren 1974 - 1980 einer Berliner Hautklinik

1. Erstellung der Tabellen

Sämtliche für diese Auswertung herangezogenen Testungen wurden nach denselben Kriterien durchgeführt, wie sie im Kapitel Material und Methode "Eigene Testungen" beschrieben sind.

Aus den Protokollbüchern des "Allergie-Labors" der Jahre 1974 - 1980 wurden die positiven Reaktionen der Tests mit folgenden Salbengrundlagen ermittelt:

1. Eucerin (Fa. Beiersdorf)
2. Lanolin (DAB 7-DAB 8)
3. Lanette-Salbe (Hausvorschrift der Krankenhaus-Apotheke)
4. Polyäthylenglykol-Salbe (DAB 7-DAB 8)
5. Vaselinum album
6. Propylenglykol 20 % in Wasser

Notiert wurde die Gesamtzahl der mit jeweils einem oder mehreren der o.g. Stoffe getesteten Patienten pro Jahr.

Patienten mit positiven Reaktionen auf eine oder mehrere der untersuchten Salbengrundlagen wurden getrennt vermerkt.

Ambulante Patienten aus der Poliklinik und stationäre Patienten wurden aus folgenden Gründen getrennt gezählt und die Testergebnisse im Tabellenanhang auch getrennt dargestellt:

1. Bei stationären Patienten wird der Verdacht auf eine Allergie meist während des hochakuten Geschehens und unter der Therapie geäußert, wobei eine häufigere Betätigung zu erwarten ist, als bei Patienten

aus der Poliklinik, bei denen meist anamnestische Angaben zur Testung führen.

2. Stationäre Patienten können zum Zeitpunkt der Testung nicht völlig erscheinungsfrei sein.
3. Therapie mit möglicherweise allergisierenden Vehikeln (z.B. Steroidsalben) bis kurz vor der Testung.

Eine unterschiedliche Häufung von positiven Reaktionen könnte auf diese Weise zu erklären sein. Bei weiterer Auswertung der positiven Reaktionen, insbesondere beim Auftreten von "Mehrfach-Allergien" auf verschiedene Salbengrundlagen, wurden beide Patientenkollektive gemeinsam betrachtet.

C. Die Penetration

1. Material

1.1. Radiomarkierte Substanzen

- a) (^{14}C) Polyäthylenglykol 4000 (PAG*4000)
mit einer spezifischen Aktivität von $21,7 \text{ mCi/g} = 803 \text{ MBq/g}$.
Fa. Amersham Buchler, Braunschweig.
- b) ($1,2\text{-}^3\text{H}$) Polyäthylenglykol 900 (PAG*900)
MG: 800 - 1000,
mit einer spezifischen Aktivität von $1,6 \text{ mCi/g} = 59,2 \text{ MBq/g}$.
Fa. NEN-Chemicals, Dreieich.
- c) (^{14}C) Cetylalkohol
MG: 242,
mit einer spezifischen Aktivität von $55,4 \text{ }\mu\text{Ci/mg} = 2,05 \text{ MBq/mg}$.
Fa. Amersham Buchler, Braunschweig.
- d) (^{14}C) Octadecan
MG: 255,
mit einer spezifischen Aktivität von $98 \text{ }\mu\text{Ci/mg} = 3,6 \text{ MBq/mg}$.
Fa. Amersham Buchler, Braunschweig.

1.2. Zusammensetzung der Reagenzien für die Flüssigkeits- szintillationsmessungen

- a) Cocktail A: 0,8 % Butyl-PBD
5 Vol % BBS-3
ad 100 Vol % Toluoł p.a.

- b) Cocktail B: 0,8 % Butyl-PBD
 6 Vol % BBS-3
 1,2 Vol % Essigsäure 5 %ig
 0,8 Vol % H₂O
 ad 100 Vol % Toluol p.a.

- c) Butyl-PBD:
 2-(4-tert-Butylphenyl)-5-(4-biphenyl)-1,3,4-oxadiazole
 $C_{24}H_{22}N_2O$
 MG: 354,45
 Chromatographisch gereinigt für Szintillationen.

- d) BBS-3:
 Bio-Solv R Beckmann R
 BBS-3 ist ein allgemein anzuwendender Emulgator zur Lösungsvermittlung wässriger biologischer Flüssigkeiten.

1.3. Haut für die Penetrationsversuche

Menschliche Bauchhaut (24 - 36 h post mortem) sowie Haut von Mammaoperationspräparaten wurde zum überwiegenden Teil vom subcutanen Fett befreit, in Stücke von 4 x 4 cm geschnitten und bis zur Verwendung in Alufolie verpackt, bei - 35 ° C gelagert. Es wurde nur gesunde, intakte Haut ohne jegliche pathologische Veränderung verwendet.

2. Markierung der Salben

2.1. ^{14}C markiertes Polyäthylenglykol 4000 (PAG*4000) mit PAG 4000 als Vehikel (Zubereitung mit 20 % H_2O)

Für die Herstellung der radiomarkierten Polyäthylenglykol 4000 Salbe wurden $50 \mu\text{Ci} = 1,85 \text{ MBq}$ vorgelegt, die sich in 1 ml H_2O (3 % Äthanol enthaltend) befanden. Diese Lösung wurde in einen gewogenen kleinen Achatmörser gefüllt und das Wasser in einem Warmluftstrom verdampft. Dazu wurde ein Gemisch von 250 mg PAG 4000, bestehend aus 8 Teilen PAG 4000 und 2 Teilen Wasser eingewogen und alles gut miteinander vermischt.

2.2.

Aus Gründen des Angebotes an radiomarkierten Substanzen wurde das Penetrationsverhalten der Polyäthylenglykole niedrigerer Molekulargewichte am ^3H -markierten Polyäthylenglykol 900 (PAG*900) unter Beigabe verschiedener Vehikel (PAG 1000, PAG 400 und eines Gemisches zu gleichen Teilen aus PAG 1000 und PAG 400) untersucht, der Anteil an PAG*900 beträgt in allen Zubereitungen 32 %.

a) PAG*900 in PAG 1000 als Vehikel (PAG*900 - 1000)

(Zubereitung mit 20 % H_2O):

8 Teile PAG*900

12 Teile PAG 1000

5 Teile dest. H_2O

Alle Substanzen werden in einen Achatmörser eingewogen und ca.

10 Min. lang zu einer Salbe cremiger Konsistenz verrührt.

b) PAG*900 in PAG 400 als Vehikel (PAG*900 - 400)

(Zubereitung mit 20 % H_2O):

12 Teile PAG 400

8 Teile PAG*900

5 Teile dest. H_2O

Verarbeitung wie unter a).

c) PAG*900 in PAG 1000 und PAG 400 zu gleichen Teilen als Vehikel
(PAG*900 - 1000/400)(Zubereitung mit 20 % H_2O):

Von den Zubereitungen a) und b) werden jeweils gleiche Mengen in einen Achatmörser eingewogen und ca. 10 Min. lang vermischt.

2.3. ^{14}C -markierter Cetylalkohol in verschiedenen Vehikelna) Markierter Cetylalkohol in wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe
(DAB 8). Die Zubereitung enthält ca. 0,1 % Cetylalkohol.b) Markierter Cetylalkohol in wasserhaltiger hydrophiler Salbe
(DAB 8). Die Zubereitung enthält ca. 4,5 % Cetylalkohol.2.4. ^{14}C -markiertes Octadecan in verschiedenen Vehikelna) Markiertes Octadecan in wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe
(DAB 8). Die Zubereitung enthält 45 % gesättigte Kohlenwasserstoffe.b) Markiertes Octadecan in wasserhaltiger hydrophiler Salbe (DAB 8).
Die Zubereitung enthält 21 % gesättigte Kohlenwasserstoffe.c) Markiertes Octadecan in Vaselinum album (DAB 8). Die Zubereitung
enthält zu 100 % gesättigte Kohlenwasserstoffe.

3. Berechnung der Aktivität der radiomarkierten Salben

Um die Möglichkeit zum Nachweis des Aktivitätsverbleibes und der Bilanzierung zu haben, ist es notwendig, die auf die Haut aufgetragene Aktivitätsmenge zu ermitteln. Die aufgetragene Aktivität ergibt sich aus der applizierten Salbenmenge, da dieser eine bestimmte Anzahl μCi (MBq) zugeordnet werden kann. Da $1 \mu\text{Ci} 2,2 \times 10^6 \text{ dpm}$ entspricht, kann mit Hilfe der eingewogenen Salbenmenge (mg) und der spezifischen Aktivität der Isotope die Aktivität der Zubereitung in $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ berechnet werden. Von der zubereiteten Salbe wurde deshalb eine bestimmte Menge (ca. 10 - 15 mg) in einen 50 ml fassenden Meßkolben eingewogen und mit Cocktail A aufgefüllt. Als sich nach ausreichendem Schütteln die Salbenmenge gelöst hatte, wurde in je drei Zählfläschchen (vial) 0,2 ml und in weitere drei je 0,5 ml mit Glaspipetten gegeben. Mit je 12,5 ml Cocktail A aufgefüllt und gut verschraubt wurden die Zählfläschchen zur Messung der Radioaktivität in cpm (Counts per minute) in den Flüssigkeitsszintillationszähler Beckmann LS 230 gegeben.

Die auf einem Lochstreifen festgehaltenen Ergebnisse wurden an einem Wang-Computer 2200 B mit einem speziell entwickelten Programm in dpm (displacements per minute) nach Abzug des gemessenen Nulleffektes (Leerwert in cpm des Cocktails A und der Hintergrundstrahlung) umgerechnet und in Gesamt-dpm pro 50 ml angegeben.

Die Aktivität von einem mg der zu untersuchenden Substanz in dem entsprechenden Vehikel beträgt:

- 3.1. ^{14}C -markiertes PAG*4000 in PAG 4000: 0,31 μCi (11,5 KBq)
- 3.2. ^3H -markiertes PAG*900 in PAG 1000: 1,5 μCi (55,5 KBq)
- 3.3. ^3H -markiertes PAG*900 in PAG 400: 1,1 μCi (40,7 KBq)
- 3.4. ^3H -markiertes PAG*900 in PAG1000/400: 1,7 μCi (62,9 KBq)

- 3.5. ^{14}C -markiertes Octadecan in wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe (45 % Kohlenwasserstoffe):
- Versuch 30 $^{\circ}$: 0,136 μCi (5,03 KBq)
 Versuch 100 $^{\circ}$: 0,131 μCi (4,8 KBq)
 Versuch 1000 $^{\circ}$: $5,8 \times 10^{-3}$ μCi (0,215 KBq)
- 3.6. ^{14}C -markiertes Octadecan in wasserhaltiger hydrophiler Salbe (21 % Kohlenwasserstoffe):
- Versuch 30 $^{\circ}$: 0,314 μCi (11,6 KBq)
 Versuch 100 $^{\circ}$: 0,262 μCi (9,7 KBq)
 Versuch 1000 $^{\circ}$: $5,67 \times 10^{-3}$ μCi (0,21 KBq)
- 3.7. ^{14}C -markiertes Octadecan in Vaseline (100 % Kohlenwasserstoffe):
- Versuch 30 $^{\circ}$: 0,56 μCi (21 KBq)
 Versuch 100 $^{\circ}$: 0,56 μCi (21 KBq)
 Versuch 1000 $^{\circ}$: $1,6 \times 10^{-3}$ μCi (59 Bq)
- 3.8. ^{14}C -markierter Cetylalkohol in wasserhaltiger Wollwachsalkohol-salbe (0,1 % Cetylalkohol):
- Versuch 30 $^{\circ}$: 68 μCi (2,5 MBq)
 Versuch 100 $^{\circ}$: 67 μCi (2,47 MBq)
 Versuch 1000 $^{\circ}$: 77 μCi (2,8 MBq)
- 3.9. ^{14}C -markierter Cetylalkohol in wasserhaltiger hydrophiler Salbe (4,5 % Cetylalkohol):
- Versuch 30 $^{\circ}$: 1,4 μCi (51,8 KBq)
 Versuch 100 $^{\circ}$: 1,6 μCi (59,2 KBq)
 Versuch 1000 $^{\circ}$: 1,22 μCi (44,4 KBq)

4. Vorbehandlung der Haut zur Penetration

Für die Versuche wurde die kurzfristig aufgetaute Haut mit einem Leinentuch unter fließendem Wasser sorgfältig gereinigt und mit einem weiteren Leinentuch gut abgetrocknet. Mit einem kreisförmigen Stempel, der eine Fläche von 2 cm² umschließt, wurde das Gebiet auf der Haut gekennzeichnet, auf das mit Hilfe eines Glasspatels die abgewogene Menge der angefertigten, markierten Salbengrundlage aufgetragen und 60 sec verrieben wurde. Der verwendete Glasspatel wurde vor dem Aufwiegen der Salbe und nach dem Verreiben der Salbe jeweils sofort gewogen, so daß die tatsächlich zur Verfügung stehende aufgetragene Salbenmenge bestimmt werden konnte. Die durchschnittlich auf 2 cm² Haut verbliebene Salbenmenge betrug 2,5 - 6,0 mg.

Parallel dazu, um eine geschädigte Haut nachzuahmen bzw. die Barrierefunktion der Hornschicht zu stören, wurde vom gleichen Hautmaterial mit Tesafilm^R Nr. 104 (Fa. Beiersdorf) durch 15 - 20 Abrisse die Hornschicht entfernt. Das weitere Verfahren erfolgte wie oben angegeben.

5. Aufbau der Penetrationskammern

Es handelte sich um 4 bzw. 6 in Reihe geschaltete Penetrationskammern (Abb. 1 a, 1 b), deren Aufbau am Beispiel einer Kammer geschildert wird (Abb. 2).

Die Penetrationskammer bestand aus zwei jeweils 3 cm hohen, doppelwandigen Glaskörpern, die den oberen und unteren Kammerteil darstellten. Der untere Kammerteil umschloß ein Volumen von 3 - 4 ml. Ober zwei Glasstutzen konnte dieser Raum während des Versuches mit Flüssigkeit durchspült werden. Der obere Kammerteil besaß einen Glasstutzen, der während des Versuches zur Belüftung der Haut offen blieb. Zwischen beiden Kammerteilen befand sich die Haut. Der Hohlraum bei der doppelwandigen Kammerteile war über Glasstutzen zugänglich und wurde über Gummischläuche während des Versuches von 32 ° C warmem Wasser durchströmt. In der unteren Penetrationskammer befand sich bei diesen Versuchen eine abgemessene Menge physiologischer Kochsalzlösung, das sog. Penetrationskammerwasser (PKW). Mit einem Magnetrührstäbchen wurde das PKW langsam bewegt und umspülte somit das auf der unteren Kammer befindliche Hautstück von unten her.

6. Vorbereitung der Kammern zur Penetration

In den offenen Hohlraum der unteren Kammer wurde physiologische Kochsalzlösung gefüllt und deren Volumen (ca. 3 - 4 ml) im Protokoll notiert, nachdem die beiden nach außen führenden Stutzen mit Paraplastfolie verschlossen waren. Die diesen Hohlraum umgebende Doppelwand wurde an ihrer 1 cm breiten aufgerauhten Kontaktstelle zum oberen Kammerteil mit Silikonpaste bestrichen, die später ein Abrutschen der Haut ins Penetrationskammerwasser verhindern sollte. Ungefähr eine Stunde vor Beginn des Versuches wurden Wasserpumpe und Thermostat eingeschaltet, um die für den Versuch erforderliche Temperatur zu gewährleisten.

7. Penetrationsvorgang

Die mit radiomarkierter Salbe bestrichene Haut wurde auf den planen 1 cm breiten Rand der unteren Kammer gelegt. Die auf der Haut mit einem Stempel gekennzeichnete Fläche bedeckte genau die Öffnung des Hohlraums, der das Penetrationskammerwasser enthielt. Der obere Kammerteil wurde nun auf den unteren gesetzt, ohne die mit Salbe bestrichene Fläche der Haut zu berühren und außen so mit Gummibändern an den Glasfortsätzen der Kammern fixiert, daß ein Verrutschen der Kammer Teile gegeneinander ausgeschlossen war. Es wurden standardisierte Penetrationszeiten von 30, 100, 300 und 1000 Minuten eingehalten. Nach Beendigung der Versuchszeit wurde die Haut zwischen den Kammerteilen herausgenommen und zur weiteren Bearbeitung auf einem Hartgummistopfen fixiert, ohne die Haut einem größeren Zug auszusetzen.

8. Unterbrechung des Penetrationsvorganges

Die überschüssigen Salbenanteile der auf dem Hartgummistopfen befestigten Haut wurden mit einem trockenen Wattebausch 3 mal abgewischt und die Wattebüsche in einem verschraubbaren 250 ml-Plastikgefäß gesammelt. Mit 3 cm breiten Tesafilmstreifen wurden nun Hornschichtabrisse angefertigt, bis die Haut glänzte und auf dem Tesafilm keine Hornschichtlamellen mehr sichtbar waren. Die Tesafilmstreifen wurden einzeln in nummerierten Zählfläschchen (Vial) gesammelt. Die abgewischte bzw. "gestrippte" Haut wurde flach ausgebreitet in Aluminiumfolie bis zur weiteren Verarbeitung bei -20°C gelagert.

9. Aufarbeitung der Haut

9.1. Hornschicht

Wie bereits beschrieben, wurde die Hornhaut schichtweise mit Tesafilm^R Nr. 104 (Fa. Beiersdorf) entfernt. Diese Methode wurde von Wolf (5) als "Strippingverfahren" beschrieben, der als erster ein gleichmäßiges und wenig traumatisierendes Verfahren zum schichtweisen Abtragen der Hornschicht bis zur Epidermis gefunden hatte. Später griff Pinkus (6) dieses Verfahren wieder auf.

Es wurden 8 cm lange und 3 cm breite Tesafilmstreifen verwendet, die das Penetrationsareal gut abdeckten. Der Tesafilm wurde leicht auf die Haut aufgedrückt und immer zur gleichen Seite abgezogen. Die Hornschicht blieb schichtweise am Tesafilm kleben. Es wurden so viele Tesaabrisse angefertigt, bis keine Hornschichtlamellen mehr am Tesafilm sichtbar waren und die Oberfläche der Haut glänzte. Hierzu waren 7 - 14 Abrisse notwendig, je nach Beschaffenheit der Hornschicht.

Zu den einzelnen in nummerierten Zählfläschchen (Vials) gesammelten Tesafilmstreifen wurden 12,5 ml Cocktail A gegeben, die Vials gut verschlossen und nach häufigem Schütteln zur Messung der Aktivität in den Flüssigkeitsszintillationszähler (LSA 230) gegeben. Durch vorherige Versuche im Labor wurde sichergestellt, daß die verwendeten Mengen Tesafilm pro Vial keinen störenden Einfluß auf die Messungen hatten.

9.2. Epidermis und Corium

Aus der von der Hornschicht befreiten Haut wurde mit einer runden Stanze (Durchmesser 0,7 cm) ein Hautstück herausgestanzt. Es wurde anschließend auf einem Gefriermikrotom (Fa. Jung, Heidelberg) mit einem Glasobjektträger ganz leicht zusammengedrückt, plan eingefroren. Die Epidermis, deren Stärke zwischen 80 und 180 μm variiert, wurde mit 8 Hautschnitten von 20 μm Dicke in einer vereinfachten Annäherung erfaßt. Je 2 dieser Hautschnitte wurden in ein Vial gegeben. Der verbleibende Rest, zum überwiegenden Teil Corium, wurde in 40 μm Schnitte zerlegt. Je zwei Hautschnitte kamen in ein eigenes Meßfläschchen, wurden mit 0,3 ml Natronlauge (NaOH 0,5 n) versetzt und gut verschlossen. Zur Hydrolyse der Hautstücke wurden die Vials für 6 Stunden in einen Wärmeschrank bei 70 ° C gestellt. Später wurden 13,5 ml Cocktail B zu jedem Meßgläschen gegeben, bevor sie zur Messung dem Liquid-Scintillation-Analyser (LSA 230) zugeführt wurden.

9.3. Das Penetrationskammerwasser (PKW)

Da sich das Penetrationskammerwasser während des Versuches in ständigem Kontakt mit der unteren Seite der Haut befand, mußte auch hierin mit dem Auftreten von Aktivität gerechnet werden, wenn die Penetration der radiomarkierten Substanzen durch alle Hautschichten erfolgte. Zur Messung der Aktivität wurden mehrmals 0,3 ml PKW mit einer Eppendorfpipette entnommen und in je ein Vial gegeben, mit 12,5 ml Cocktail A versetzt, gut verschlossen und geschüttelt im LSA 230 gemessen.

9.4. Watte

In den Wattebäuschen, mit denen die überschüssigen Salbenanteile zur Unterbrechung der Penetration von der Oberfläche der Haut entfernt wurden, war ein Großteil der aufgetragenen Aktivität zu erwarten, der zum Zwecke der Bilanzierung des Aktivitätsverbleibes bestimmt werden mußte. Hierzu wurden 100 ml Toluol zu der Watte in die verschraubbaren Plastikgefäße gegeben. Nach ca. 2 Std., in denen das Gefäß immer wieder geschüttelt wurde, hatte sich der Salbenanteil der Watte im Toluol gelöst, von dem nun mehrmals 1 ml in Meßfläschchen pipettiert wurde, mit 12,5 ml Cocktail A versetzt und im LSA 230 die Aktivität bestimmt wurde.

10. Messung der Aktivität

Die Messung der Aktivität aller angefertigten Probefläschchen erfolgte im Liquid-Scintillation-Analyser LSA 230 (Fa. Beckmann). Um einen Vergleich der Meßwerte zu ermöglichen, wurden die vom Szintillationszähler gemessenen Aktivitäten an einem Wang-Computer 2200 B mit einem speziell entwickelten Programm in dpm (displacements per minute) umgerechnet und auf 1 cm² Hautoberfläche bezogen. Es gilt, daß die wiedergefundene Aktivität in Hornschicht, Epidermis und Corium ein direktes Maß für das Eindringen der markierten Substanzen in die entsprechende Hautschicht darstellt.

11. Bilanzierung des Aktivitätsverbleibes

Die auf die Haut aufgetragene Aktivität (100 %) ergab sich aus der applizierten Salbenmenge (mg), da dieser eine bestimmte Anzahl μCi (MBq) zugeordnet werden konnte ("spezifische" Aktivität der Salbenzubereitung). Die wiedergefundene Aktivität in Hornschicht, Epidermis, Corium, Penetrationskammerwasser und Watte konnte somit z.B. in Prozent der insgesamt aufgetragenen Aktivität angegeben werden.

III. ERGEBNISSE

A. Eigene Testungen mit Salbengrundlagen und Vehikelbestandteilen von Externa

1. Polyäthylenglykol (PAG)

Von 18 getesteten Patienten mit sicher positiven Epicutantests auf Eucerin, Lanolin, PAG oder Lanette im Jahr 1978 reagierten zwei Patienten positiv auf PAG 400 (Tab. 1). Bei einem dieser Patienten wurde PAG-Salbe (DAB 8) mituntersucht, welche 5 Teile PAG 1500 und 5 Teile PAG 300 enthält. Auf diese PAG-Salbe reagierte der Patient ebenfalls mit einer deutlichen +/++ Reaktion, während auf PAG 1000 keine Reaktion erfolgte. In keinem Fall der an insgesamt 38 Personen mit PAG durchgeführten Untersuchungen zeigten sich positive Reaktionen auf PAG 4000 oder PAG 1000. Beide Patienten, die auf PAG 400 (80 % in H₂O) positiv reagiert hatten, zeigten auf PAG 400 (40 % in H₂O) keine Reaktion. Die Testkonzentration von 40 % in H₂O scheint somit zu niedrig zu liegen, d.h. es ergeben sich hieraus falsch negative Ergebnisse. Da weder bei den Patienten noch bei den Kontrollpersonen (Tab. 2) Reizungen oder unklare Befunde zu beobachten waren, wurde eine Testkonzentration um 80 % als geeignet bestätigt.

2. Propylenglykol (PG)

Bei PG (Tab. 1) wurde aufgrund häufiger "Hautreizungen" mit einer Verdünnungsreihe von 10 - 50 % in H₂O und 100 % gearbeitet, um eine geeignete Testkonzentration zu finden. Die optimale Testkonzentration scheint bei 20 % in H₂O zu liegen, da Reizreaktionen bereits ab 30 % bzw. 40 % zu beobachten sind. PG 50 % in H₂O ist mit Sicherheit eine zu hohe Konzentration für Epicutantests, da 31,6 % (12 von 38) der

untersuchten Patienten und Probanden eine positive Reaktion auf PG 50 % zeigten, ohne daß eine Überempfindlichkeit auf PG vorlag. In einem Fall zeigte sich eine toxische Reaktion bereits bei PG 40 % in H_2O , allerdings bei einem Patienten, bei dem auch eine Überempfindlichkeit auf PG bestand. Eine eindeutige Überempfindlichkeit auf PG wurde bei 6 der untersuchten 38 Personen gefunden, sowohl unter den Patienten (Tab. 1) als auch unter den Kontrollpersonen (Tab. 2).

3. Lanolin und Eucerin

Isolierte positive Reaktionen auf Lanolin ohne Mitreaktion von Eucerin gab es nur bei 1 von 8 Lanolinallergikern, bei allen anderen war Eucerin gleichzeitig positiv (Tab. 3). Allerdings zeigten 5 von 12 auf Eucerin positiv reagierenden Patienten keine gleichzeitige Überempfindlichkeit auf Lanolin (41,7 % der insgesamt positiven) (Tab. 3). Bei den Kontrollpersonen wurde in einem Fall eine positive Reaktion auf Eucerin gefunden, allerdings ohne Mitreaktion von Lanolin (Tab. 4).

4. Cetylalkohol

Cetylalkohol (15 % in Vaseline) verursachte bei 10 der 18 getesteten Patienten (Tab. 3) eine positive Reaktion und reagierte immer zusammen mit handelsüblichem Stearylalkohol. Mit einer Ausnahme waren Cetyl- und Stearylalkohol ausschließlich bei Patienten positiv, bei denen eine Überempfindlichkeit gegen Eucerin oder Lanolin bestand. Bei den Kontrollpersonen waren keine positiven Reaktionen gegen Cetylalkohol aufgetreten (Tab. 4).

5. Myristylalkohol

Myristylalkohol (15 % in Vaseline) scheint die optimale Testkonzentration bei epicutanen Testungen zu sein. Bei 13 von 24 insgesamt untersuchten Patienten und Kontrollpersonen (Tab. 3, 4) mit Myristylalkohol (30 % in Vaseline) wurden positive Reaktionen beobachtet, ohne daß eine Überempfindlichkeit gegen Myristylalkohol bestand, woraus hervorgeht, daß diese Konzentration für epicutane Testungen zu hoch ist. Myristylalkohol (5 % in Vaseline) zeigt in einem Fall, bei bestehender Überempfindlichkeit auf Myristylalkohol (sicher allergische Reaktion auf Myristylalkohol 15 % und 30 % in Vaseline) keine Reaktion. Insgesamt zeigten 8 der untersuchten 18 Patienten eine Überempfindlichkeit auf Myristylalkohol (Tab. 3) sowie eine der 20 untersuchten Kontrollpersonen (Tab. 4).

6. Stearylalkohol

Stearylalkohol (15 % in Vaseline) mit einem wahrscheinlichen Reinheitsgrad von 92,8 % (nach Swoboda und Ludvan (9) (Tab. 8) zeigte bei 10 von 18 untersuchten Patienten eine positive Reaktion (Tab. 3). Bei den Kontrolluntersuchungen an Probanden hatten sich keine positiven Reaktionen, auch keine Reizreaktionen gezeigt (Tab. 4). Gleichzeitig durchgeführte Testungen mit Stearylalkohol reinst (99,9 %, also mit einer maximal möglichen Verunreinigung von 0,1 % Cetylalkohol) und mit Stearylalkohol des Reinheitsgrades 99,7 %, beide in der Testkonzentration 15 % in Vaseline, zeigten weder bei Patienten noch bei Kontrollpersonen positive Reaktionen.

7. Atlas G 1441^R

Der Emulgator Atlas G 1441^R (polyoxyethylene sorbitol lanolin Derivate) wurde in den Konzentrationen 20 % und 10 % in Vaseline getestet. Beide Konzentrationen riefen bei den Kontrollpersonen weder Reizungen noch unklare Befunde hervor (Tab. 4). Positive Testergebnisse auf Atlas G 1441^R gab es bei 2 Patienten (Tab. 3) sowie eine unklare Reaktion, jeweils bei der Testkonzentration 20 % in Vaseline. Beide Patienten waren gleichzeitig positiv auf Eucerin ("Kreuzreaktion"?).

8. Span 80^R

Der Emulgator Span 80^R (sorbitan monooleat) wurde in den Konzentrationen 8 %, 5 % und 2 % in Vaseline getestet. Alle Konzentrationen riefen bei den Kontrollpersonen weder Reizungen noch unklare Befunde hervor (Tab. 6). Bei den untersuchten 16 Patienten gab es für Span 80^R (5 % in Vaseline) eine positive Reaktion sowie einen unklaren Befund (Tab. 5).

9. Span 60^R

Der Emulgator Span 60^R (sorbitan monostearat) wurde in den Konzentrationen 5 % und 2 % in Vaseline getestet. Beide Konzentrationen riefen bei den Kontrollpersonen weder Reizungen noch unklare Befunde hervor (Tab. 6). Bei den untersuchten 16 Patienten wurde eine positive Reaktion und ein unklarer Befund gefunden, jeweils bei der Konzentration 5 % in Vaseline (Tab. 5).

10. Tween 40^R

Der Emulgator Tween 40^R (polyoxyethylene sorbitan monopalmitat) wurde in den Konzentrationen 5 % und 2 % in Vaseline getestet. Reizreaktionen oder unklare Befunde wurden bei den Kontrolltestungen (Tab. 6) nicht gefunden. Eine unklare Reaktion gab es bei 1 von 16 untersuchten Patienten (Tab. 5).

11. Tween 80^R

Der Emulgator Tween 80^R (polyoxyethylene sorbitan monooleat) wurde in den Zubereitungen 5 % und 2 % in Vaseline untersucht und zeigte bei den Kontrolluntersuchungen keinerlei Reaktionen (Tab. 6). Eine unklare Reaktion wurde bei 1 von 16 untersuchten Patienten gefunden (Tab. 5).

12. Atlas G 2162^R

Der Emulgator Atlas G 2162^R (polyoxyethylene oxypropylene stearat) wurde in den Konzentrationen 10 % und 20 % in Vaseline untersucht. Beide Konzentrationen riefen bei den Kontrolluntersuchungen weder Reizreaktionen noch unklare Befunde hervor (Tab. 6). Eine positive Reaktion sowie einen unklaren Befund fanden wir bei den 16 untersuchten Patienten (Tab. 5).

13. Arlacel 83^R

Der Emulgator Arlacel^R (sorbitat sesquioleat) wurde in den Konzentrationen 5 %, 10 % und 20 % in Vaseline getestet. Er zeigte keinerlei Reaktionen bei den Kontrollpersonen (Tab. 6). In der Konzentration 20 % in Vaseline zeigte sich bei den 16 untersuchten Patienten eine positive Reaktion und ein unklarer Befund (Tab. 5).

14. Betrachtung der positiven Reaktionen auf Emulgatoren an einzelnen Patienten

Mehrfach positive Reaktionen auf die Emulgatoren gab es bei dem Patienten O.D. (Tab. 5), er reagierte positiv auf Span 80^R (sorbitan monooleat), Span 60^R (sorbitan monostearat), Arlacel 83^R (sorbitan sesquioleat) und Atlas G 1441^R (polyoxyethylene sorbitol lanolin Derivate). Dieser Patient zeigte gleichzeitig Überempfindlichkeitsreaktionen auf Polyäthylenglykol 400 und Propylenglykol (Tab. 1) sowie auf Eucerin, Cetyl-, Myristyl- und Stearylalkohol (Tab. 3).

Eine weitere positive Reaktion zeigte der Patient E.M. (Tab. 5) auf den Emulgator Atlas G 2162^R (polyoxyethylene oxypropylene stearat) in der Konzentration 20 % in Vaseline, ohne auf denselben Emulgator in der Konzentration 10 % in Vaseline zu reagieren. Gleichzeitig verursachte Propylenglykol (PG) in den Konzentrationen 40 % und 50 % in H₂O bei diesem Patienten Reizreaktionen und PG 100 % eine toxische Reaktion (Tab. 1), Cetyl-, Myristyl- und Stearylalkohol (Tab. 3) eine positive Reaktion.

Auf den Emulgator Atlas G 1441^R (polyoxyethylene sorbitol lanolin Derivate) reagierte der Patient R.I. positiv (Tab. 3) mit gleichzeitigen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Propylenglykol (Tab. 1), Lanolin, Eucerin, Cetyl- und Stearylalkohol (Tab. 3).

B. Zahlenmäßige und prozentuale Auswertung der positiven Reaktionen der epicutanen Testung mit Salbengrundlagen an Patienten einer Berliner Hautklinik aus den Jahren 1974 - 1980

1. Positive Reaktionen in Abhängigkeit von der Salbengrundlage

Die Ergebnisse der Epicutantests, die sowohl an ambulanten Patienten aus der Poliklinik als auch an stationären Patienten im "Allergie-Labor" einer Berliner Hautklinik in den Jahren 1974 bis 1980 durchgeführt wurden, sind in Tabelle 9 zusammenfassend dargestellt. Es wurde jeweils die Anzahl positiv reagierender Patienten von den insgesamt getesteten pro Jahr und der sich daraus ergebende prozentuale Anteil dieser positiven Reaktionen für die einzelne Testsubstanz angegeben.

a. Eucerin-Salbe (Fa. Beiersdorf)

In dem betrachteten Zeitraum von 7 Jahren wurden insgesamt 2496 Patienten epicutan mit Eucerin getestet. Von ihnen zeigten 171 Patienten positive Reaktionen, d.h. 6,9 % (Tab. 9). Von 1974 - 1978 deutet sich eine Zunahme der "Eucerin-Allergien" an, die dann aber bis 1980 wieder rückläufig ist. Die prozentualen Schwankungen in den einzelnen Jahren reichen von 2,1 - 10,8 % positiver Reaktionen (Tab. 9).

b. Lanolin (DAB7 - DAB8)

Von 592 Patienten, die mit Lanolin getestet wurden, reagierten 63 positiv (10,6 %). Über den betrachteten Zeitraum zeigte sich eine Abnahme der Häufigkeit der "Lanolin-Allergie", die besonders für die

Jahre 1979/80 deutlich wurde, mit Schwankungen von 4,1 - 16,7 % bei den positiven Reaktionen (Tab. 9).

c. Lanette-Salbe (Hausvorschrift der Krankenhausapotheke)

Mit Lanette-Salbe wurden insgesamt 602 Patienten im Epicutantest untersucht, von denen 89 (14,8 %) eine "Lanette-Allergie" zeigten. Auch bei Lanette-Salbe war eine Abnahme der Häufigkeit positiver Reaktionen zu beobachten, die besonders für 1980 deutlich wurde (Tab. 9).

d. Polyäthylenglykol-Salbe (DAB7 - DAB8)

16 (2,5 %) von den 644 Patienten, die mit Polyäthylenglykolsalbe getestet wurden, zeigten eine Überempfindlichkeit.

Die Häufigkeit positiver Reaktionen pro Jahr schwankte bei Polyäthylenglykolsalbe von 0 bis 5,4 % (Tab. 9).

e. Vaselineum album (DAB7 - DAB8)

Von den betrachteten 5 Salbengrundlagen zeigte Vaselineum album erwartungsgemäß die geringste allergene Potenz von 0,3 % positiver Reaktionen, d.h. 2 von 606 Patienten zeigten eine Überempfindlichkeit (Tab. 9).

2. Die unterschiedliche Häufung positiver Reaktionen in Abhängigkeit vom Patientengut

Die Ergebnisse der Tests mit Salbengrundlagen von ambulanten Patienten aus der Poliklinik und Patienten von den Stationen der Jahre 1974 bis 1980 wurden in Tabelle 10 getrennt dargestellt. In der Regel zeigten sich höhere Prozentsätze an positiven Reaktionen bei den Hauttests, die an stationären Patienten durchgeführt wurden als bei den ambulanten Patienten.

a. Eucerin-Salbe (Fa. Beiersdorf)

In den betrachteten 7 Jahren sind 2166 ambulante Patienten mit Eucerin getestet worden, von denen 114 (5,3 %) eine Reaktion zeigten, die nach den in Methoden beschriebenen Kriterien als allergische Reaktion gewertet wurde, histologische Untersuchungen zum Beweis der allergischen Reaktion wurden nicht durchgeführt (Routine-Labor). Von den 330 stationären Patienten zeigten 57 positive Reaktionen auf Eucerin, also 17,3 %. In jedem der betrachteten Jahre zeigte sich eine stärkere Häufung positiver Reaktionen bei den stationären Patienten gegenüber den ambulanten.

b. Lanolin (DAB7 - DAB8)

Für Lanolin ergeben sich keine Unterschiede zwischen ambulanten und stationären Patienten, wie bei Eucerin. Auf Lanolin zeigten 40 von 377 ambulanten Patienten (10,6 %) eine Allergie und bei den stationären reagierten 23 von 215 (10,7 %) positiv.

c. Lanette-Salbe (Hausvorschrift der Krankenhausapotheke)

Mit Lanette wurden 380 ambulante Patienten getestet, von denen 49 (12,9 %) eine Allergie zeigten. Von den stationären Patienten waren 40 von 212 (18,9 %) überempfindlich auf Lanette.

d. Polyäthylenglykol-Salbe (PAG) (DAB7 - DAB8)

8 von 420 ambulanten Patienten (1,9 %), die mit PAG-Salbe getestet wurden, reagierten positiv, während von den stationären Patienten 3,6 % (8 von 224) eine Allergie zeigten.

e. Vaselineum album (DAB7 - DAB8)

385 ambulante Patienten wurden mit Vaselineum album getestet, von denen 1 positiv reagierte (0,3 %), bei den stationären Patienten reagierte 1 von 221 getesteten positiv (0,4 %).

f. Propylenglykol (PG) (20 % in H₂O)

PG wurde nur in den Jahren 1979 und 1980 mituntersucht, auch hier zeigte sich eine größere Häufung positiver Reaktionen bei stationären Patienten, nämlich 7,7 % (7 von 91 getesteten) gegenüber 5,9 % positiver Reaktionen bei ambulanten Patienten (10 von 169 getesteten).

3. Positive Reaktionen auf mehrere Salbengrundlagen, die Wollwachsalkohole enthalten

Die in der Tabelle 9 aufgeführte Anzahl positiver Reaktionen auf Eucerin, Lanolin und Lanette, für die einzelnen Jahre von 1974 - 1980, wurden in Abb. 3 unter dem Gesichtspunkt der "Mehrfach-Allergien" betrachtet, sie waren vorher entsprechend notiert worden (Tab. 11).

In Form von Kreisen, jeweils für Eucerin, Lanolin und Lanette, wurden die einzelnen Testsubstanzen dargestellt, deren überlappende Flächen "Doppel-Allergien" bzw. "Dreifach-Allergien" kennzeichnen. Die in die Flächen eingetragenen Zahlen stellen die Anzahl der Patienten dar, die entweder auf eine der drei Testsubstanzen reagieren oder auf zwei bzw. alle drei der untersuchten Stoffe. Die Zahl außerhalb des Kreises gibt die Gesamtzahl der jeweiligen positiven Testreaktionen auf z.B. Eucerin an.

Von 1974 - 1979 wurde eine zunehmende Häufung sowohl der "Dreifach-Allergien", bei denen die Patienten auf Eucerin, Lanolin und Lanette gleichzeitig positiv reagierten, als auch der "Doppel-Allergien" auf Eucerin und Lanolin deutlich. Für "Doppel-Allergien" auf Eucerin und Lanette war bis 1977 eine Zunahme zu beobachten, während diese Tendenz bis 1980 wieder zurückzugehen scheint (Abb. 3, Tab. 11).

Der rechte Teil der Abb. 3 verdeutlicht die Situation der Gesamtauswertung der untersuchten 7 Jahre von 1974 - 1980.

a. Eucerin-Salbe (Fa. Beiersdorf)

Eucerinallergien traten bei 74 von 171 Patienten (43,3 %) isoliert auf, bei 60 von 171 Patienten (35,1 %) als "Doppel-Allergie" zusammen mit Lanolin, bei 27 von 171 Patienten (15,8 %) als "Dreifach-Allergie", sowohl mit Lanolin als auch mit Lanette gemeinsam. "Doppel-Allergien" auf Eucerin und Lanette gleichzeitig gab es bei 64 von 171 Patienten (37,4 %). Insgesamt zeigten 35,1 % der "Eucerinallergiker" eine positive Reaktion auf Lanolin gleichzeitig und 37,4 % gleichzeitig eine positive Reaktion auf Lanette, 15,8 % waren auf alle drei untersuchten Substanzen gleichzeitig positiv.

b. Lanolin (DAB7 - DAB 8)

Lanolinallergiker zeigten in 95,2 % (60 von 63 Patienten) gleichzeitig eine Überempfindlichkeit auf Eucerin. 29 (46 %) der 63 auf Lanolin empfindlichen Patienten hatten gleichzeitig eine positive Reaktion auf Lanette, wobei "Doppel-Allergien" zwischen Lanolin und Lanette nur in 2 von 63 Fällen vorkamen (3,2 %). Bei 27 von 63 Patienten (42,9 %) war eine Reaktion auf Lanolin, Eucerin und Lanette gleichzeitig zu beobachten ("Dreifach-Allergie").

c. Lanette-Salbe (Hausvorschrift der Krankenhausapotheke)

Isolierte Lanette-Allergien traten bei 23 von 89 "Lanette-Allergikern" (25,8 %) auf, als "Doppel-Allergie" mit Lanolin gemeinsam bei 2 von 89 Patienten (2,3 %), als "Doppel-Allergie" zusammen mit Eucerin bei 37 von 89 Patienten (41,6 %) und als "Dreifach-Allergie" mit Eucerin und Lanolin zusammen bei 27 von 89 Patienten, also in 30,3 %.

C. Penetrationsuntersuchungen mit radiomarkierten Hilfsstoffen in verschiedenen Salbengrundlagen

1. Das zeitabhängige Penetrationsverhalten von markiertem PÄG*900 in Polyäthylenglykolen der Molekulargewichte 400 und 1000 als Vehikel mit und ohne Hornschicht

1.1. Verhalten in der Hornschicht

Das Kurvenbild der Verteilung im Hautquerschnitt des radiomarkierten Polyäthylenglykols 900 (PÄG*900) in den verschiedenen Vehikeln wie PÄG 1000 (PÄG*900 - 1000), PÄG 400 (PÄG*900 - 400) und einem Gemisch zu gleichen Teilen aus PÄG 1000 und PÄG 400 (PÄG*900 - 1000/400) war in der Hornschicht nahezu identisch und unabhängig von der Penetrationszeit (Abb. 4, 5, 6, 7). In den unteren Schichten des stratum corneum war also bereits nach 30 Min. Penetrationszeit die Konzentration erreicht, die auch nach 1000 Min. anzutreffen war.

1.2. Verhalten von markiertem PÄG*900 in PÄG 400 als Vehikel (PÄG*900 - 400) in Epidermis und Corium

Bei Untersuchungen an intakter Haut fand sich in den Hautschichten unterhalb der Hornschicht mit zunehmender Penetrationszeit für PÄG*900 - 400 eine ansteigende Substanzmenge (Tab. 13). Bei der Penetrationszeit 1000 Min. wurde eine etwa zweifach höhere Konzentration von PÄG*900 - 400 gefunden als nach 300 Min. (Tab. 13). Der Kurvenverlauf war für beide Penetrationszeiten etwa gleich (Abb. 8, 9). Im Penetrationskammerwasser (PKW) stieg die wiedergefundene Aktivität, in Prozent der aufgetragenen Aktivität, mit zunehmender Penetrationszeit an, nach 1000 Min. waren es 6,8 % (Tab. 12).

Bei Versuchen an Haut ohne Hornschicht zeigte sich nach 100 Min.

Penetrationszeit (Tab. 12, 13) eine zwei- bis dreifach größere Menge PXG*900 - 400 in Epidermis und oberem Corium als nach 300 Min. und 1000 Min. Der Kurvenverlauf war für alle drei Penetrationszeiten etwa gleich (Abb. 10, 11, 12). Die größte Substanzmenge in Epidermis und oberem Corium wurde jeweils nach 30 Min. Penetrationszeit gefunden (Tab. 12, 13). Unter der Haut fanden sich im Penetrationskammerwasser (PKW) dazu entsprechend ansteigende Aktivitätsmengen (in Prozent der aufgetragenen Aktivität) mit zunehmender Penetrationsdauer (Tab. 13).

Bei Versuchen ohne Hornschicht begann sich also die Haut nach 30 Min. Penetrationszeit mit PXG*900 - 400 zu "füllen", es waren nur Spuren (0,1 %) der aufgetragenen Aktivität im PKW nachweisbar, jedoch die höchsten Substanzmengen in Epidermis und oberem Corium. Nach 100 Min. zeigte sich auch das untere Corium "aufgefüllt", im PKW waren 0,8 % der aufgetragenen Aktivität zu finden. Nach 300 Min. und 1000 Min. war der Abfluß ins PKW so stark (28,8 % bzw. 77,8 %), daß deutlich weniger PXG*900 - 400 in Epidermis und oberem Corium gefunden wurden.

Ein Vergleich mit den Werten, die bei den Versuchen an intakter Haut gefunden wurden, zeigt, daß die Hornschicht die Menge von PXG*900 - 400, die durch die gesamte Haut penetriert und sich im PKW anreichert, deutlich reduziert (Tab. 12).

1.3. Verhalten von markiertem PXG*900 in PXG 1000 als Vehikel (PXG*900 - 1000) in Epidermis und Corium

Bei Untersuchungen an intakter Haut wurde mit zunehmender Penetrationszeit bei mäßig ansteigender Konzentration in der Hornschicht eine etwa gleichgroße Substanzmenge in allen anderen Hautschichten gefunden (Tab. 14, 15). Im Penetrationskammerwasser (PKW) stieg die wiedergefundene Aktivität, in Prozent der aufgetragenen Aktivität, mit zunehmender Penetrationszeit an, nach 1000 Min. fanden sich 0,8 % (Tab. 14). Der Kurvenverlauf für die Penetrationszeiten 300 Min. und

1000 Min. war in etwa gleich (Abb. 8, 9).

Bei Versuchen an Haut ohne Hornschicht fanden sich nach 30 Min. Penetrationszeit die größten Substanzmengen von PXG*900 - 1000 in Epidermis und oberem Corium (Tab. 14, 15). Mit weiterer Zunahme der Penetrationszeit wurde die wiedergefundene Substanzmenge in der Epidermis deutlich niedriger, nach 300 Min. war sie halb so hoch wie nach 100 Min., nach 1000 Min. nochmals um die Hälfte niedriger (Tab. 15). Der Kurvenverlauf war für alle drei Penetrationszeiten etwa gleich (Abb. 10, 11, 12).

Auch bei PXG*900 - 1000 begann sich die Haut nach 30 Min. und 100 Min. Penetrationszeit zu "füllen", es wurde nur wenig (1,7 % nach 100 Min.) der aufgetragenen Aktivität im PKW wiedergefunden (Tab. 14), die höchsten Substanzmengen befanden sich nach diesen Penetrationszeiten in Epidermis und oberem Corium. Nach 300 Min. und 1000 Min. war der Abfluß ins PKW bereits so groß (11,1 % bzw. 68,5 % der aufgetragenen Aktivität), daß jetzt in Epidermis und oberem Corium zwei- bis vierfach niedrigere Mengen von PXG*900 - 1000 gefunden wurden als nach 30 Min. bzw. 100 Min.

Das untere Corium und das subcutane Fett waren nach 300 Min. maximal "gefüllt", hier wurde 700 Min. später, also nach 1000 Min. nur noch die Hälfte der Substanz gefunden. Die Hornschicht reduziert deutlich die Menge von PXG*900 - 1000, die durch die Haut permeiert und sich im PKW anreichert (Tab. 14). Die in die Haut penetrierte Substanzmenge war bei Untersuchungen an intakter Haut etwa um zwei Zehnerpotenzen niedriger als bei Versuchen ohne Hornschicht (Tab. 15).

1.4. Verhalten von markiertem PÄG*900 in einem Gemisch zu gleichen Teilen aus PÄG 1000 und PÄG 400 als Vehikel (PÄG*900 - 1000/400) in Epidermis und Corium

Bei Untersuchungen mit PÄG*900 - 1000/400 an intakter Haut fanden sich ebenfalls ansteigende Substanzmengen bei zunehmender Penetrationszeit in Epidermis und oberem Corium (Tab. 16, 17), wie sie bei PÄG*900 - 400 gefunden wurden. Im Kurvenverlauf (Abb. 8) für die Penetrationszeit 300 Min. ähnelte es jedoch dem Verhalten von PÄG*900 - 1000, das ebenfalls einen starken Konzentrationsabfall in den tieferen Schichten zeigte.

Im Penetrationskammerwasser (PKW) waren für 100 Min. und 300 Min. nur Spuren (0,004 %) der aufgetragenen Aktivität nachweisbar (Tab. 16).

In allen Hautschichten fanden sich bei Versuchen an Haut ohne Hornschicht ansteigende Substanzmengen von PÄG*900 - 1000/400 bei zunehmender Penetrationszeit (Tab. 16, 17), entsprechend reicherten sich zunehmende Mengen der aufgetragenen Aktivität im PKW an, nach 300 Min. waren es bereits 9 % (Tab. 16).

Eine intakte Hornschicht reduziert also auch bei PÄG*900 - 1000/400 die Substanzmenge, die durch die Haut permeiert und sich im PKW anreichert. Nach 300 Min. Penetrationszeit fand sich in der Epidermis eine um eine Zehnerpotenz niedrigere Konzentration und im oberen Corium eine um zwei Zehnerpotenzen niedrigere Substanzmenge als bei Versuchen an Haut ohne Hornschicht (Tab. 17). Das Penetrationsverhalten dieses Gemisches entspricht dem seiner Einzelbestandteile. Das Kurvenbild der Verteilung in den einzelnen Hautschichten entspricht in etwa dem von PÄG 400 und PÄG 1000 für die Penetrationszeiten 100 Min. und 300 Min. (Abb. 10, 11).

2. Das zeitabhängige Penetrationsverhalten von markiertem PXG*4000 in PXG 4000 als Vehikel bei Untersuchungen an Haut mit und ohne Hornschicht

Das Penetrationsverhalten von markiertem PXG*4000 in PXG 4000 als Vehikel in der Hornschicht zeigte für die verschiedenen Penetrationszeiten 100 Min., 300 Min. und 1000 Min. große Ähnlichkeit im Kurvenverlauf. Es fand sich eine kontinuierliche Konzentrationsabnahme in den einzelnen Lagen der Hornschicht (Abb. 14). Bei 30 Min. Penetrationszeit fand sich bei gleichem Kurvenverlauf jedoch eine um eine Zehnerpotenz höhere Konzentration von PXG 4000 in allen Abschnitten des stratum corneum als bei den längeren Penetrationszeiten (Abb. 13). Dies zeigte sich auch bei der insgesamt in der Hornhaut gefundenen Konzentration (Tab. 18, 19).

Bei kurzen Penetrationszeiten wie 30 Min. und 100 Min. fand sich bei Untersuchungen an intakter Haut eine größere Menge PXG 4000 in der Epidermis als nach längeren Penetrationszeiten wie 300 Min. und 1000 Min. (Tab. 18, 19). In Corium und subcutanem Fett hingegen stieg die wiedergefundene Menge PXG 4000 mit zunehmender Penetrationszeit an, ebenso vergrößerte sich die im Penetrationskammerwasser (PKW) wiedergefundene Menge PXG 4000 mit zunehmender Penetrationszeit, hier fanden sich nach 30 Min. nur Spuren (0,02 %) der aufgetragenen Aktivität, nach 1000 Min. 2,6 % (Tab. 18).

Bei Untersuchungen an Haut ohne Hornschicht fanden sich in allen Schichten der Haut und im PKW zunehmende Mengen PXG 4000 bei steigenden Penetrationszeiten (Tab. 18, 19).

Auch für PXG 4000 gilt, daß die Hornschicht deutlich die Menge reduziert, die durch die Haut permeiert und sich im Penetrationskammerwasser anreichert, ebenso limitiert eine intakte Hornschicht die in die einzelnen Hautschichten penetrierende Substanzmenge von PXG 4000, wie aus der vergleichenden Darstellung (Abb. 15) von Untersuchungen an

Haut mit intakter Hornschicht (A) und an Haut ohne Hornschicht (B) für die Penetrationszeiten 300 Min. und 1000 Min. hervorgeht. Bei etwa identischen Kurvenverläufen, mit kontinuierlicher Konzentrationsabnahme in tieferen Hautschichten, war PXG 4000 bei Penetrationsuntersuchungen an Haut ohne Hornschicht (Tab. 19 und Abb. 15 B) jeweils in einer um zwei Zehnerpotenzen höheren Konzentration in allen Hautschichten zu finden als bei Untersuchungen an intakter Haut (Tab. 19 und Abb. 15 A).

3.1. Die zeitabhängige Penetration von radiomarkiertem Cetylalkohol in wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe (DAB8)

Cetylalkohol in wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe (die Zubereitung enthält etwa 0,1 % Cetylalkohol) war nach 30 Min. Versuchsdauer nur in der Hornschicht nachweisbar (Tab. 20, Abb. 16). Nach 100 Min. Penetrationszeit fand sich zusätzlich Aktivität in der Epidermis, etwa bis zu einer Schichttiefe von 70 μm (Abb. 17), und nach 1000 Min. wurde Cetylalkohol in allen Hautschichten gefunden (Abb. 17, 18). Auch im Penetrationskammerwasser (PKW) waren nach 1000 Min. Spuren (0,01 %) der aufgetragenen Aktivität nachweisbar. Die Kurvenverläufe (Abb. 16, 17, 18) zeigten jeweils einen kontinuierlichen Konzentrationsabfall von Cetylalkohol in Hornschicht, Epidermis und Corium.

3.2. Die zeitabhängige Penetration von radiomarkiertem Cetylalkohol in wasserhaltiger hydrophiler Salbe (DAB8)

Auf die Haut applizierter Cetylalkohol in wasserhaltiger hydrophiler Salbe - diese enthält etwa 4,5 % Cetylalkohol - war nach 30 Min. und 100 Min. Penetrationszeit ausschließlich in der Hornschicht nachweisbar (Tab. 21, Abb. 19). Die Konzentration von Cetylalkohol in den einzelnen Lagen der Hornschicht war nach 100 Min. und 1000 Min. Versuchsdauer um etwa eine halbe Zehnerpotenz höher als nach 30 Min. Einwirkungszeit (Abb. 19). Nach 1000 Min. Penetrationszeit war Cetylalkohol geringgradig in Epidermis, Corium und auch im PKW nachweisbar (Tab. 21). Das Kurvenbild (Abb. 19, 20, 21) zeigte in Hornschicht, Epidermis und Corium ebenfalls einen kontinuierlichen Konzentrationsabfall wie beim Vorliegen von wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe.

4. Das zeitabhängige Penetrationsverhalten von radiomarkiertem Octadecan in den Vehikeln des DAB8: wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe, wasserhaltige hydrophile Salbe und Vaselinum album

Octadecan als fester Kohlenwasserstoff wurde in den unten genannten Vehikeln auf die Haut aufgetragen und war jeweils in der Hornschicht nachweisbar (Tab. 22), jedoch nicht in Epidermis oder Corium. Selbst bei Penetrationszeiten von 1000 Min. war keine Aktivität in den Hautschnitten nachweisbar. Dies gilt, obwohl die untersuchten Vehikel sehr unterschiedliche Mengen an Kohlenwasserstoffen enthalten:

wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe:	45 % Kohlenwasserstoffe
wasserhaltige hydrophile Salbe:	21 % Kohlenwasserstoffe
Vaselinum album:	100 % Kohlenwasserstoffe

Unabhängig vom Vehikel und damit vom prozentualen Anteil der Kohlenwasserstoffe war die Verteilung und die Konzentration von Octadecan in der Hornschicht praktisch identisch, und es zeigte sich ein kontinuierlicher Konzentrationsabfall in den tieferen Lagen der Hornschicht (Abb. 22, 23, 24).

IV. DISKUSSION

In der Zusammenstellung der bis 1972 erschienenen Veröffentlichungen "Dermatitis from Lanolin" von Breit und Bandmann 1973 (11) fand sich bei 4,03 % (196 von 4354 getesteten Patienten) eine Allergie auf Eucerin (enthält 6 % Wollwachsalkohole und 94 % aliphatische Kohlenwasserstoffe). Sie fanden keine Übereinstimmung zwischen den Reaktionen auf Eucerin und Adeps lanae. Dieser Befund bestätigt die Ergebnisse von Reichenberger 1965 (14) und auch von Wereide 1965 (15), die in 30 % bzw. 6,7 % positive Reaktionen auf Eucerin bei Patienten mit Ulcera cruris und Ekzemen beobachtet hatten. Der prozentuale Anteil positiver Reaktionen auf Adeps lanae war signifikant niedriger gefunden worden als bei Testungen mit Eucerin.

Bandmann und Reichenberger erklärten diese Differenz als einen Ausdruck des unterschiedlichen Sensibilisierungsgrades zu dem aktuellen Allergen, dessen Konzentration in natürlichem Lanolin geringer sei als im Eucerin, das hauptsächlich Alkoholfraktionen des Wollwachses enthält.

Unterschiedliche Auswahlkriterien wie verschiedene Untersucher, verschiedene Kliniken, ambulante und stationäre Patienten u.ä. bei der Wahl der Patienten, die einer Allergie-Testung zugeführt werden, scheinen für die auffallend hohe Schwankungsbreite der prozentualen Angaben über die Häufigkeit von Allergien auf wollwachsalkoholhaltige Externa verantwortlich zu sein. Sie wird bei den Zusammenstellungen der bis 1968 und 1972 veröffentlichten Literatur bei Peter, Schröpel und Franzwa (8), bei Epstein (16), Hannuksela (17) sowie bei Bandmann und Breit (11) mit 0,04 % - 33 % der insgesamt getesteten Patienten angegeben.

Bei der Betrachtung der prozentualen Häufigkeit positiver Testreaktionen, getrennt nach ambulanten und stationären Patienten einer Berliner Hautklinik von 1974 bis 1980 - unter absolut gleichen Be-

dingungen erstellt - fand sich zwar auch ein deutlich höherer Prozentsatz positiver Reaktionen für Eucerin bei den stationären Patienten 17,3 % im Gegensatz zu 5,3 % bei ambulanten Patienten. Bei Lanolin-Allergikern zeigte sich aber ein ausgewogenes Verhältnis von 10,6 % bei ambulanten und 10,7 % bei stationären Patienten, bei Lanette 18 % bei stationären gegenüber 14,5 % bei ambulanten Patienten an positiven Reaktionen von den insgesamt getesteten (Tab. 10).

Stationäre Patienten können allerdings zum Zeitpunkt der Testung nicht völlig erscheinungsfrei sein, auch eine lokale Therapie mit möglicherweise zusätzlich oder erneut sensibilisierenden Vehikeln (z.B. eucerinhaltige Steroidsalben) bis kurz vor der Testung kann nicht immer ausgeschlossen werden, so daß sowohl Testfehler - insbesondere falsch positive - als auch höhere "Allergie"-Raten (z.B. auf Eucerin) möglich sein können.

Bei den hier vorgelegten mit Eucerin durchgeführten Hauttests in den Jahren 1974 - 1980 fanden sich bei ambulanten und stationären Patienten einer Berliner Hautklinik für Eucerin 6,9 % positiver Reaktionen (171 von 2496 getesteten Patienten; Tab. 9) und für Lanolin 10,6 % positive Reaktionen (63 von 592 Patienten; Tab. 9). Der hier innerhalb von 7 Jahren gefundene Anteil weicht also von den in der Literatur für einzelne Jahre angegebenen Zahlen kaum ab.

Von den 171 "Eucerinallergikern" zeigten 74 Patienten isoliert eine alleinige Reaktion auf Eucerin (43,3 %), 60 von den 171 Patienten reagierten gleichzeitig positiv auf Lanolin (35,1 %), 64 der 171 Patienten (37,4 %) zeigten gleichzeitig eine "Kreuzreaktion" zu Lanette (enthält die Wollwachsalkohole Cetyl- und Stearylalkohol) und 27 der 171 Patienten zeigten sowohl eine "Kreuzreaktion" zu Lanolin als auch zu Lanette (Abb. 3).

Aus diesen vorliegenden Untersuchungsergebnissen folgt zwar, daß Patienten mit einer Eucerinallergie in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Breit und Bandmann (11), Wereide (15) und Reichenberger

(14) nur zu 35 % ebenfalls überempfindlich auf Lanolin reagieren. Dagegen konnte jetzt gezeigt werden, daß "nur" 37,4 % der "Eucerin-allergiker" eine gleichzeitige positive Reaktion zu Lanette haben, welches die Wollwachsalkohole Cetyl- und Stearylalkohol enthält.

Wäre die Differenz zwischen Reaktionen auf Eucerin und Lanolin auf den höheren Gehalt an den als "eigentliche Allergene" bezeichneten Alkoholfraktionen des Wollfettes in Eucerin zurückzuführen, so müßten fast alle Eucerinallergiker gleichzeitig positiv auf Lanette reagieren. Bei den eigenen Testungen an "vorbelasteten" Patienten zeigte sich allerdings, daß in solchen Fällen 72,7 % der Eucerinallergiker gleichzeitig positiv auf Cetylalkohol reagieren.

Beim Betrachten der Situation vom Standpunkt der Überempfindlichkeit gegen Lanolin zeigt sich folgendes: Von 63 Patienten mit einer festgestellten "Lanolin-Allergie" hatte nur einer (1,6 %) eine isolierte alleinige positive Reaktion auf Lanolin. Jedoch zeigte sich fast stets (95,2 %) gleichzeitig auch eine Reaktion auf Eucerin.

Bei Eucerin-Allergikern ist - wie oben angegeben - die Anzahl an "Einzelallergien" dagegen nur geringfügig höher (43,3 %) als die Anzahl gleichzeitig auf Lanolin positiv reagierender Patienten (35,1 %).

Eine Erklärungsmöglichkeit für dieses Phänomen wäre, daß die sog. Eucerin-Allergie nur ca. zur Hälfte auf einer Allergie gegen Wollwachsalkoholbestandteile beruht, daß die zweite Hälfte positiv reagierender Patienten, die keine gleichzeitige Reaktion auf Lanolin und Lanette zeigen, eine Allergie auf bisher nicht bekannte zusätzliche Inhaltsstoffe des Eucerins (Produktionsprozeß?) haben.

Die gleichzeitig positive Reaktion auf Eucerin fast aller (95,2 %) Lanolin-Allergiker kann durch das Vorliegen gleichartiger Wollwachsalkoholgemische erklärt werden. Daraus ergibt sich, daß es sinnvoll wäre, auch Eucerin als potentiell "wirksamen" Hilfsstoff zu deklarieren. Dies könnte zunächst zur Abklärung der Vermutung, daß zusätz-

liche Allergene im Eucerin vorhanden sind, dienen. Möglicherweise könnte daraus eine Änderung der Empfehlung an den Patienten, der bisher aufgefordert wurde, bei bestehender Eucerin-Allergie auch alle lanolin- bzw. wollwachsalkoholhaltigen Externa zu meiden, resultieren.

Bei der hier durchgeführten Auswertung kann eine besonders in früheren Jahren (1967 - 1972) herausgestellte Zunahme der Lanolin-Allergie (10) nicht mehr bestätigt werden. Bei der Betrachtung der Patienten der Jahre 1975 - 1979 fanden sich etwa gleichbleibend zwischen 10 % und 14 % positive Reaktionen auf Lanolin, 1980 sogar nur 4,1 %. Es ist also eher eine Tendenz zur Abnahme der Lanolin-Allergie in den letzten Jahren zu beobachten.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, den oder die ekzematogenen Anteile im Wollfett zu ermitteln. Aufgrund umfangreicher Studien wurde dafür der Bereich der Fettalkohole C_{12} bis C_{26} mit besonderem Schwerpunkt bei C_{16} (Cetylalkohol) und C_{14} (Myristylalkohol) ermittelt (7, 8). Der gaschromatographisch reine C_{18} -Alkohol (Stearyl) zeigte eigenartigerweise im Gegensatz zu den anderen Fraktionen überhaupt keine epicutane Wirksamkeit (8, 9, 18).

Anhand eigener Testungen konnte bestätigt werden, daß Stearylalkohol in einem Mindestreinheitsgrad von 99,9 %, aber auch von 99,7 %, in keinem Fall positive Reaktionen auslöste, auch nicht bei Patienten mit bekannter "Stearylalkohol-Allergie", die mit handelsüblichem Stearylalkohol (ca. 92,8 % rein) getestet worden waren (Tab. 3).

Dies ist in Übereinstimmung mit den Arbeiten von Shore und Shelley 1974 (18) und Swoboda und Ludvan 1978 (9). Nur die 5 - 7 % "Verunreinigungen" sind offensichtlich für die "allergene Potenz" des handelsüblichen Stearylalkohols verantwortlich (Tab. 8). Es konnte nun gezeigt werden, daß die beiden Hauptkomponenten dieser "Verunreinigung" (9), Cetyl- bzw. Myristylalkohol zu etwa gleichen Anteilen die Überempfindlichkeit mancher Patienten gegen handelsüblichen Stearylalkohol bedingen. Gleichzeitig wurde belegt, daß Cetylalkohol durch

die menschliche Haut zu penetrieren vermag. Wird Cetylalkohol in wasserhaltiger Wollwachsalkohol-Salbe und wasserhaltiger hydrophiler Salbe auf menschlicher Haut appliziert, so reichert er sich in der Hornschicht an. Von hier aus penetriert er unter dem üblichen Bild des kontinuierlichen Konzentrationsabfalles einer beliebig in vitro durch die Haut penetrierenden Substanz zeitabhängig in Epidermis und Corium (Tab. 20, 21, Abb. 16 - 21). Der Wollwachsalkohol ist nach langen Penetrationszeiten (1000 Minuten) auch im Penetrationskammerwasser nachweisbar.

Um die Problematik der Emulgatoren auf der Basis von Wollwachsalkoholen zu umgehen, werden zunehmend andere Emulgatoren eingesetzt. Von Hannuksela, Kousa und Pirilae 1976 (17) wurden deshalb erstmals zahlreiche Emulgatoren auf ihre ekzematogene Potenz an einem großen Patientenkollektiv (1206 Patienten) untersucht.

Insgesamt fanden sie in 2,1 % der getesteten Patienten positive Reaktionen auf Emulgatoren, eine doch beachtliche Anzahl, bei Stoffen, von denen kaum bekannt ist, daß sie eine allergene Potenz besitzen könnten. Dabei fanden sie gehäuft Kreuzreaktionen zwischen Arlacel 83 (sorbitan sesquioleat), Span 80 (sorbitan monooleat) und Span 60 (sorbitan monostearat) und erklärten diese Ergebnisse mit der ähnlichen Struktur der drei Emulgatoren.

Weder bei den Patienten, die gegen verschiedene einzelne andere Hilfsstoffe allergisch reagierten, noch bei den "unbelasteten" Probanden konnten bei der jetzt durchgeführten epicutanen Testung verschiedener solcher Emulgatoren Reizreaktionen, "Überempfindlichkeitsreaktionen" oder unklare Reaktionen beobachtet werden. Dieses Ergebnis kann aufgrund des kleinen Kollektivs die Aussage von Hannuksela allerdings nicht in Frage stellen. Reagieren jedoch Patienten positiv gegen verschiedene Wollwachsalkohole und gleichzeitig gegen Propylenglykol und/oder Polyäthylenglykol, dann ist die Wahrscheinlichkeit einer gleichzeitigen Reaktion auf solche Emulgatoren (Span, Arlacel, Atlas) relativ hoch. Möglicherweise sind herstellungsbedingte Verun-

reinigungen auf der Basis der o.g. Substanzen in unterschiedlicher Größenordnung dafür verantwortlich. Auffälligerweise fanden sich bei 2 Patienten mit Eucerinallergie positive Reaktionen auf den Emulgator Atlas G 1441 (polyoxyethylene sorbitol lanolin Derivate). Der Schluß liegt nahe, daß es sich hierbei um Kreuzreaktionen handeln könnte. Die hier untersuchten Testkonzentrationen wurden zwar in Anlehnung an Hannuksela et al. gewählt und beim Auftreten von unklaren Reaktionen nochmals reduziert. Endgültige Aussagen über optimale Testkonzentrationen sind aufgrund zu geringer Anzahl der untersuchten Patienten jedoch nicht möglich.

Ebenso wie versucht wurde, wollwachsalkoholfreie Emulgatoren vermehrt zu benutzen, werden gern wollwachsfree und emulgatorfree abwaschbare Polyäthylenglykol Salben eingesetzt. Da der Therapeut auf solche fettfreien oder "fettige" paraffin- bzw. vaselinhaltige Vehikel bei "hilfsstoffbelasteten" Ekzempatienten ausweichen muß, besteht auch hier die Möglichkeit einer Zunahme von möglichen Überempfindlichkeitsreaktionen auf solche Hilfsstoffe.

Bei der Auswertung der Daten der getesteten Patienten einer Berliner Hautklinik in den Jahren 1974 - 1980 fanden sich aber nur bei 2,5 % positive Reaktionen auf Polyäthylenglykol-Salbe (16 von 644) (DAB7 bzw. 8: enthält PAG 300 und PAG 1500 im Verhältnis 1:1). Einzeltestungen von Polyäthylenglykolen verschiedener Molekulargewichte wurden in den vergangenen Jahren hier nicht durchgeführt.

Die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit von Allergien gegen Polyäthylenglykol (PAG) liegen zwischen 1 % und 4,5 % (Fischer (12), Iden und Schroeder (13), Pevny und Uhlich (19)) und beruhen sämtlich auf Testungen mit PAG 300 (10 % in H₂O).

Braun (20) konnte bei 12 von 40 Patienten, bei denen ein Kontaktekzem auf Euracin-Sol^R bestand (Salbengrundlage: PAG 300 und PAG 1500), eine Sensibilisierung gegen PAG 300 nachweisen, PAG 1500 war nur in einem Fall positiv.

Dies konnte bei den eigenen Testungen bestätigt werden. Es fanden sich bei 2 Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen auf PÄG 400, einer dieser Patienten hatte auch auf PÄG-Salbe (DAB8) positiv reagiert, er zeigt bei der Nachuntersuchung keine Reaktion auf PÄG 1000 (Tab. 1). Offensichtlich reagiert dieser Patient nur isoliert auf niedermolekulare Polyäthylenglykole allergisch.

Fischer (12) weist darauf hin, daß Kreuzreaktionen zwischen niedermolekularen Polyäthylenglykolen (MG: 200, 300, 400) bestehen, jedoch keine Kreuzreaktionen zu den höhermolekularen Polyäthylenglykolen (MG: 1000, 4000, 6000).

Über allergische Reaktionen auf Polyäthylenglykole der Molekulargewichte 1000, 1500 und 4000 wird im Gegensatz zu flüssigen, niedermolekularen Polyäthylenglykolen in der Literatur (12, 36) nur vereinzelt berichtet.

Bei den Untersuchungen zu dieser Arbeit konnte in keinem Fall eine positive Reaktion auf PÄG 1000 oder PÄG 4000 nachgewiesen werden (Tab. 1 und 2). Problempatienten, wie z.B. Patienten mit Neurodermitis, bei denen die Verordnung von Salben problematisch ist und die häufig auf mehrere Salbenhilfsstoffe empfindlich reagieren, könnten also weiterhin polyäthylenglykolhaltige Salbengrundlagen verordnet bekommen, wenn das Molekulargewicht der verwendeten Polyäthylenglykole stets größer oder gleich 1000 ist.

Natürlich sind weitere Untersuchungen, bezogen auf diese Fragestellung, an größeren Patientenzahlen erforderlich.

Zur Klärung der Frage, ob möglicherweise die unterschiedlich hohen Molekulargewichte aufgrund einer Änderung des Penetrationsverhaltens der Polyäthylenglykole die unterschiedlich hohe allergene Potenz bewirken, wurden an der Haut Penetrationsuntersuchungen mit radio-markiertem PÄG*900 und PÄG*4000 durchgeführt.

PAG*900 und PAG*4000 in den verschiedenen Vehikeln (PAG 400, PAG 1000 und PAG 4000) reicherten sich schnell in der Hornschicht an. Durch eine intakte Hornschicht wurde für beide Molekulargewichte das Eindringen der Substanz in die Haut deutlich reduziert. So waren bei entfernter Hornschicht sowohl PAG*900 als auch PAG*4000 in wesentlich höherer Konzentration in den einzelnen Hautschichten (Epidermis, Corium, Subcutis) sowie im Penetrationskammerwasser nachweisbar als bei Untersuchungen an intakter Haut. Die Hornschicht stellt also auch für Polyäthylenglykole unabhängig vom Molekulargewicht eine Barriere dar, wie dies bereits Stüttgen, Schaefer und Zesch in zahlreichen Untersuchungen für andere Inhaltsstoffe von Salben zeigten (21, 22, 23, 25 - 30). Stüttgen (24) sprach von dem stauseeartigen Effekt der Hornschicht bei dem Vorgang der Penetration. Auch für die Polyäthylenglykole gilt diese Aussage: Bereits nach 30 Min. Penetrationszeit war die Hornschicht maximal "gefüllt". Es war die gleiche Substratskonzentration zu finden wie nach 1000 Min. Penetrationszeit. Die darunter liegenden Hautschichten "füllten" sich mit zunehmender Penetrationszeit und gaben dann zeitabhängig Substanzmengen an das Penetrationskammerwasser (PKW) ab. Polyäthylenglykole permeieren also durch die gesamte Haut, unabhängig von ihrem Molekulargewicht, selbst PAG 4000 wurde mit zunehmender Penetrationszeit in ansteigender Konzentration im PKW wiedergefunden.

Als galenisch vielseitig verwendbares Lösungsmittel für häufig verwendete Wirkstoffe wie z.B. Benzoylperoxid oder manche Corticosteroide wird Propylenglykol (PG) in flüssigen und halbfesten Externa, aber auch z.T. als Konservierungsmittel in kosmetischen Gesichts-, Rasier- und Haarwässern eingesetzt. Bereits an einem sehr kleinen Kollektiv konnte hier gezeigt werden, daß Propylenglykol keinen völlig reizlosen Hilfsstoff darstellt.

Konzentrationen bereits über 20 % in Wasser rufen bei epicutaner Testung auffällig häufig positive Reaktionen hervor, meist als Reizreaktionen, die bei der Ablesung nach 72 h nicht mehr nachweisbar sind. PG 40 % in H₂O, PG 50 % in H₂O und PG 100 % riefen gehäuft

toxische Reaktionen hervor und erscheinen beispielsweise als Testkonzentration wesentlich zu hoch.

Shore und Shelley (18) und Fischer et al. (31) ermittelten die optimale Testkonzentration für Propylenglykol bei 10 % in Wasser und zeigten, daß niedrigere Konzentrationen von PG keine Reaktionen mehr hervorrufen, auch nicht bei Patienten, die noch auf PG 10 % in Wasser positiv reagierten.

Diese Konzentration scheint jedoch nach den vorliegenden Untersuchungen zu niedrig zu sein.

Von den insgesamt 36 mit PG in verschiedenen Testkonzentrationen untersuchten Patienten und Probanden fanden sich hier 6 positive Reaktionen (16,9 %). Von diesen 6 Personen reagierten 4 deutlich positiv auf PG 10 % in Wasser. Zwei Patienten reagierten positiv, jedoch erst ab PG 20 % in Wasser (Tab. 1 und 2).

Da keine histologische Untersuchung zum Beweis der echten allergischen Reaktion durchgeführt wurde, ist unklar, ob die zwei der 6 Personen schon bei einer Konzentration von PG 20 % in H_2O mit einer Reizreaktion reagierten oder ob die Testkonzentration von 10 % in H_2O zu niedrig war, um eine allergische Reaktion hervorzurufen. Da jedoch die Hautreaktionen deutlich auch nach 72 Stunden noch nachweisbar waren, im Gegensatz zu typischen Reizreaktionen, scheint es sich um echte allergische Hautreaktionen gehandelt zu haben und die Testkonzentration von 10 % in H_2O zu niedrig zu sein für Routinetestungen, da falsch negative Ergebnisse dadurch hervorgerufen werden. Eine 20 % PG Konzentration scheint danach die geeignetere Testkonzentration für Routinetestung zu sein.

Bei der Wahl "fettiger" Salbengrundlagen sind im Gegensatz zu den "abwaschbaren" Polyäthylenglykolsalben oder Propylenglykol die Voraussetzungen für eine mögliche Sensibilisierung schon deswegen geringer, weil Paraffine kaum zu penetrieren scheinen. Als typisches Paraffin

wurde diesbezüglich Octadecan untersucht. Bei den Penetrationsuntersuchungen mit dem radiomarkierten Paraffin in vaseline- bzw. paraffinhaltigen Vehikeln des DAB8 (wasserhaltige Wollwachsalkohol-Salbe, wasserhaltige hydrophile Salbe und Vaselinum album) an menschlicher Haut in vitro, zeigte sich, daß Octadecan schnell in die gesamte Hornschicht eindringt, jedoch auch nach langen Penetrationszeiten wie 1000 Minuten nicht in den tieferen Hautschichten wie Epidermis und Corium zu finden ist. Die Verteilung in der Hornschicht war unabhängig von Penetrationszeit und Kohlenwasserstoffgehalt der Zubereitung in allen Versuchen identisch und zeigte einen kontinuierlichen Konzentrationsabfall in den tieferen Lagen der Hornschicht. Octadecan als ein typisches langkettiges Paraffin penetriert also nicht in meßbarer Größe in die lebenden Schichten der Haut. Hieraus kann für alle langkettigen Paraffine, wie z.B. auch Vaseline, geschlossen werden, daß diese die Hornschichtbarriere nicht überwinden. Sie dringen zwar als Ganzes in die Hornschicht ein, verweilen auch dort, können jedoch nicht weiter in die Tiefe penetrieren.

Langkettige Paraffine sind ideale Hilfsstoffe für Externa, die die geforderten Bedingungen (s. Einleitung) erfüllen. Sie garantieren die gleichmäßige halbfeste Konsistenz der Salbe, penetrieren nicht wie fast alle Wirkstoffe in die lebenden Schichten der Haut, werden höchstwahrscheinlich nicht resorbiert, sind also unwirksam bzw. inert. Dies mag auch einer der Gründe für ihre geringe allergene Potenz sein, von 606 entsprechend getesteten Patienten wurden von 1974 bis 1980 nur 0,3 % allergische Reaktion gegen Vaseline ermittelt. Leider sind die Nachteile der Paraffine (hoher Abdeckeffekt, kaum "Eindringen", Wärmestau, schmierend, fettend, glänzend) nicht zu übersehen.

Zusammenfassend kann aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit gesagt werden, daß durchaus genügend Hilfsstoffe vorhanden sind, die zum heutigen Zeitpunkt (noch) keine Allergien oder Reizungen hervorrufen bzw. - wie die Penetrationsstudien für Paraffine zeigten - aufgrund z.B. zu geringer Penetration hervorrufen können. Es erscheint im

Licht dieser Aussage durchaus möglich, statt Wollwachsalkoholgemische reinen Stearylalkohol, statt Polyaethylenglycolgemische nur die höhermolekularen und zur Konsistenzgebung von Vehikeln Paraffine in jeder Form zu verwenden. Wollwachsalkoholfreie Emulgatoren - die noch weitgehend frei von allergenen Eigenschaften zu sein scheinen - wie Tweens, Spans u.a. - sind sehr gut dazu geeignet, diese Produkte mit Wasser zu Salben, Cremes, Lotionen u.a. Externa zu verbinden.

Propylenglykol, unklare Eucerinbestandteile, Cetyl- und Myristylalkohol als Emulgatorbestandteile und die niedermolekularen Polyäthylenglykole stehen mehr auf der Negativskala der medizinischen Verwendbarkeit solcher Hilfsstoffe. Besonders Propylenglykol - gern als Lösungsmittel vieler Wirkstoffe verwendet - erscheint aufgrund seines potentiellen Irritationseffektes, seiner möglichen systemischen Toxizität bzw. Nierenbelastung aufgrund der Veränderung der Osmolalität nach perkutaner Resorption - besonders bei Verbrennungen - (37) sehr problematisch zu sein.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung der Zu- und Abnahme von Allergien gegen Salbenhilfsstoffe konnte über mehrere Jahre (1974 - 1980), an einer Klinik, bei gleichbleibender Methodik der Epicutantestung in demselben Labor erfaßt werden (Tab. 10 a, 10 b).

Für Eucerin ergab sich von 1974 - 1978 eine Zunahme der Eucerinallergie, die bis 1980 jedoch wieder deutlich rückläufig war. Lanolinallergien waren in dem gesamten betrachteten Zeitraum rückläufig, besonders im Jahr 1980.

Auch für Lanette war eine Abnahme der Häufigkeit positiver Reaktionen zu beobachten, die für 1980 besonders deutlich wurde.

Für Polyäthylenglykol zeigte sich im letzten der betrachteten Jahre (1980) eine deutliche Zunahme der Allergien, in den Jahren vorher (1974 - 1979) hatte sich eher eine Tendenz zur Abnahme gezeigt.

Auf Vaselinum album reagierten nur insgesamt 0,3 % der untersuchten Patienten positiv in den betrachteten 7 Jahren. Für die langkettigen Paraffine (z.B. Vaselinum album) zeigte sich an Penetrationsstudien (untersucht wurde Octadecan, Tab. 22), daß es sich bei diesen Substanzen um allergologisch ideale Salbenhilfsstoffe handelt. Sie können die Hornschichtbarriere nicht überwinden und sind auch nach langen Penetrationszeiten nicht in den lebenden Schichten der Haut nachweisbar.

Propylenglykol 20 % in Wasser wurde erst ab 1979 routinemäßig mitgetestet, es fanden sich im Mittel 6,5 % positiver Reaktionen (Tab. 10 b).

Insgesamt entspricht die Häufigkeit positiver Reaktionen der einzelnen Substanzen den in der Literatur angegebenen Größen (Breit und Band-

mann (11), Reichenberger (14), Wereide (15), Peter, Schröpel und Franzwa (8), Epstein (16), Hannuksela (17)).

18 Patienten mit sicher positiven Epicutantests auf Eucerin, Lanolin, Lanette oder Polyäthylenglykol wurden im Rahmen dieser Arbeit erneut mit folgenden Substanzen untersucht: Polyäthylenglykol (PAG) 4000, PAG 1000, PAG 400, Propylenglykol (PG) in verschiedenen Testkonzentrationen, Lanolin, Eucerin, die Wollwachsalkohole Cetyl-, Myristyl- und Stearylalkohol, letzterer in drei verschiedenen Reinheitsgraden, die Emulgatoren Atlas G 1441, Atlas G 2162, Arlacel 83, Tween 80, Tween 40, Span 60 und Span 80 jeweils in zwei verschiedenen Testkonzentrationen. Kontrolluntersuchungen wurden an 20 Probanden mit fehlender Anamnese in Bezug auf Allergien und Überempfindlichkeitsreaktionen durchgeführt.

Bei den Untersuchungen zur epicutanen Überempfindlichkeitsreaktion auf wollwachsalkoholhaltige Vehikel bzw. verschiedene Wollwachsalkohole ergaben sich folgende Ergebnisse: Etwas mehr als die Hälfte der Eucerinallergiker wies eine gleichzeitige Lanolinallergie auf. Patienten mit einer Eucerinallergie reagierten (mit zwei Ausnahmen) mindestens auf einen der getesteten Wollwachsalkohole Cetyl-, Myristyl- oder handelsüblichen Stearylalkohol positiv, meist sogar auf alle drei. Eine Bestätigung der Annahme, daß die Hauptallergene innerhalb des emulgierenden Wollwachsalkoholanteils des Eucerins zu suchen sind. Die optimale Testkonzentration für Myristylalkohol mußte dazu experimentell ermittelt werden und scheint bei 15 % in Vaseline zu liegen (Tab. 3).

Chemisch reiner Stearylalkohol verursacht keine Allergien. Die positiven Reaktionen auf handelsüblichen Stearylalkohol werden durch seine Verunreinigungen verursacht (Tab. 8, 3). Dies konnte durch den Nachweis positiver Reaktionen bei denselben Patienten auf Cetyl- und Myristylalkohol belegt werden. Beide Alkohole scheinen in gleicher Stärke an der Reaktion beteiligt zu sein.

Anhand von Penetrationsstudien ließ sich zeigen, daß der lokal appli-

zierte Wollwachsalkohol Cetylalkohol auch quantitativ in der Epidermis nachweisbar ist. Cetylalkohol dringt bei längeren Penetrationszeiten in alle Schichten der Haut ein und ist auch im Penetrationskammerwasser nachweisbar. Ein Emulgatorbestandteil kann also perkutan resorbiert werden und verhält sich wie ein lokal applizierter Wirkstoff.

Bei den Untersuchungen zum Verhalten verschiedener Polyäthylenglykole zeigte sich, daß Allergien gegen höhermolekulare Polyäthylenglykole (PAG 4000 bzw. PAG 1000) bei den o.g. prädisponierten Patienten nicht gefunden wurden. Polyäthylenglykol-Salbe (enthält PAG 1500 und PAG 300 zu gleichen Teilen) ist als Testsalbe wenig geeignet, da gehäuft Allergien nur gegen PAG 300 und PAG 400 beobachtet werden (Tab. 1). Bei negativem Testergebnis könnten Polyäthylenglykole der Molekulargewichte größer oder gleich 1000 weiter verordnet werden. Weiterhin wurden Penetrationsuntersuchungen mit radiomarkierten Polyäthylenglykolen PAG*4000 und PAG*900 in Polyäthylenglykolen verschiedener Molekulargewichte (400, 1000, 4000) als Vehikel an menschlicher Haut in vitro durchgeführt. Bei den Untersuchungen wurde kein Unterschied im Penetrationsverhalten der Polyäthylenglykole verschiedener Molekulargewichte gefunden, beide, sowohl PAG*4000 als auch PAG*900 permeieren durch die gesamte Haut und sind mit zunehmenden Penetrationszeiten in ansteigender Konzentration unterhalb der Haut im Penetrationskammerwasser wiederzufinden. Die unterschiedliche allergene Potenz der Polyäthylenglykole verschiedener Molekulargewichte kann also nicht aufgrund verschiedener Penetrationsraten in die Epidermis erklärt werden. Polyäthylenglykole verhalten sich wie gut penetrierende applizierte Wirkstoffe. Weitere Untersuchungen zur Klärung der Frage, wieviel von diesen Hilfsstoffen in vivo resorbiert wird, über ihren Weg im menschlichen Körper und zu deren chronischer Toxizität scheinen erforderlich zu sein.

Der häufig eingesetzte flüssige Hilfsstoff Propylenglykol ist unter den angewendeten üblichen Testbedingungen bei "belasteten" Patienten, aber auch bei "unbelasteten" Probanden deutlich weniger verträglich als selbst flüssige Polyäthylenglykole. Die Testkonzentration spielt hier

jedoch eine entscheidende Rolle: Die optimale Testkonzentration zur Auffindung echter Überempfindlichkeitsreaktionen für Propylenglykol (PG) liegt bei 20 % in Wasser, gehäuft toxische Reaktionen finden sich ansteigend ab 40 % in Wasser (Tab. 1).

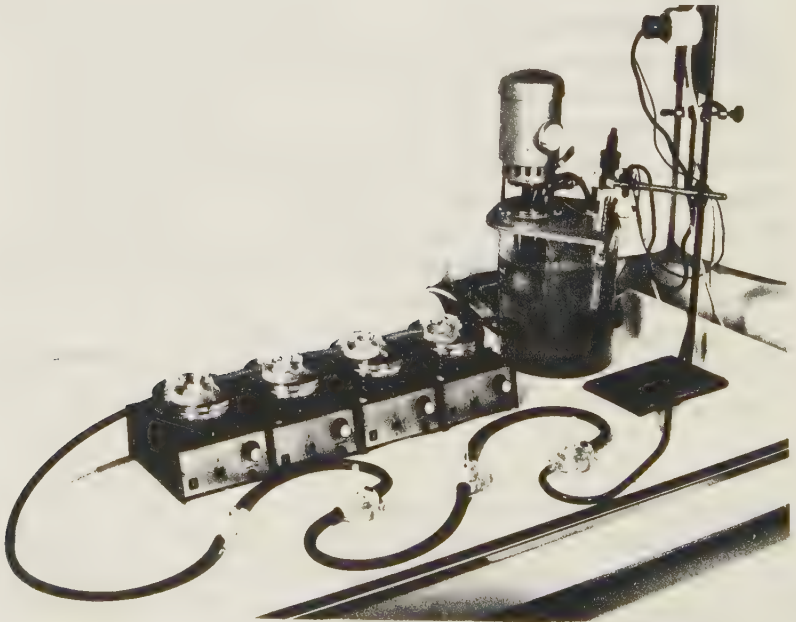
Bei den Testungen mit Emulgatoren, die keine Wollwachsalkohole enthalten, wurden bei den Probanden in keinem Fall Überempfindlichkeitsreaktionen, Reizreaktionen oder unklare Befunde beobachtet. Der Lanolinderivate enthaltende Emulgator Atlas G 1441 rief in 2 Fällen eine positive Reaktion hervor, jeweils bei Eucerinallergikern. Der Verdacht liegt nahe, daß es sich um Kreuzreaktionen handelt. Die Testkonzentrationen der Emulgatoren lagen im Bereich der üblichen galenischen Zubereitungen, so daß die Festlegung optimaler Testkonzentrationen für Emulgatoren noch weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven erfordert und hier offen bleiben muß.

Bei der Betrachtung der "Kreuzreaktionen" der wollwachshaltigen Hilfsstoffe untereinander entsteht die Vermutung, daß im Eucerin ein zusätzliches Allergen vorhanden ist und daß ca. nur die Hälfte aller Eucerinallergien auf eine Überempfindlichkeit gegenüber Wollwachsalkoholen zurückzuführen ist (Abb. 3). Eine Deklaration der Inhaltsstoffe von Externa würde das Auffinden des vermuteten zusätzlichen Allergens ermöglichen. Die genauen Inhaltsstoffe des Eucerins sind allerdings bis heute nicht bekannt, die Empfehlung an den Patienten, bei Eucerinallergie wollwachshaltige Externa zu meiden, könnte dann eingeschränkt werden.



Abb. 1 a und 1 b:

Vier in Reihe geschaltete Penetrationskammern auf Magnetrührern, untereinander verbunden mit Gummischläuchen, angeschlossen an Thermostat und Wasserpumpe.



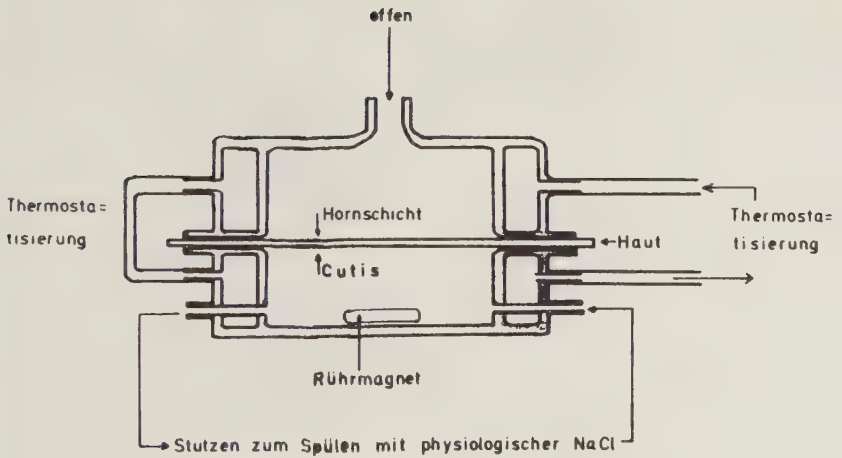


Abb. 2:

Schematische Darstellung einer Penetrationskammer.

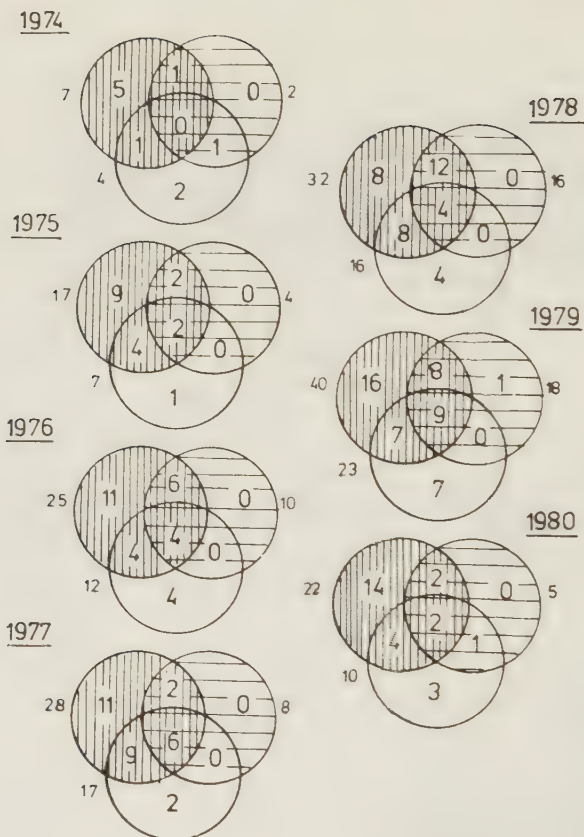


Abb. 3:

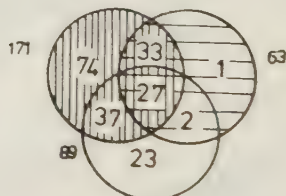
Darstellung der positiven Reaktionen auf Eucerin $\textcircled{E}$, Lanolin $\textcircled{L}$ und Lanette $\textcircled{O}$, die in den Jahren 1974-1980 an einer großen Berliner Hautklinik festgestellt wurden.

Die überlappenden Flächen kennzeichnen "Doppel- bzw. Dreifachallergien", die in die Flächen eingetragenen Zahlen die Anzahl der Patienten.

Die Zahl außerhalb des Kreises gibt die Gesamtzahl der jeweiligen positiven Testreaktionen auf z.B. Eucerin an.

Die rechte Abbildung verdeutlicht die Situation der Gesamtauswertung der untersuchten 7 Jahre.

1974 - 1980



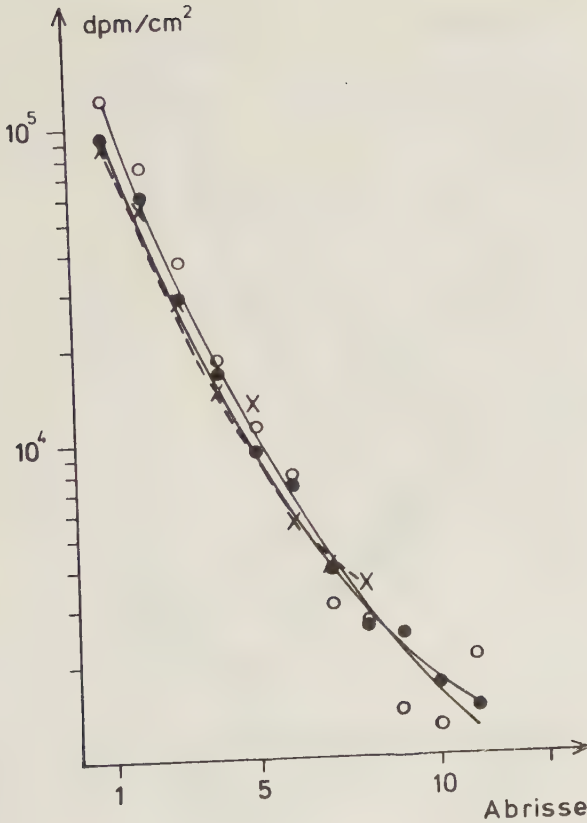


Abb. 4:

Verteilung der in der Hornschicht wiedergefundenen Aktivitätsmenge in dpm/cm² von radiomarkiertem Polyäthylenglykol (PXG) *900 in den Vehikeln

PXG 400 (● - ●)

PXG 1000 (○ - ○)

PXG 1000/400 (x - x)

für die Penetrationszeit 30 Min.

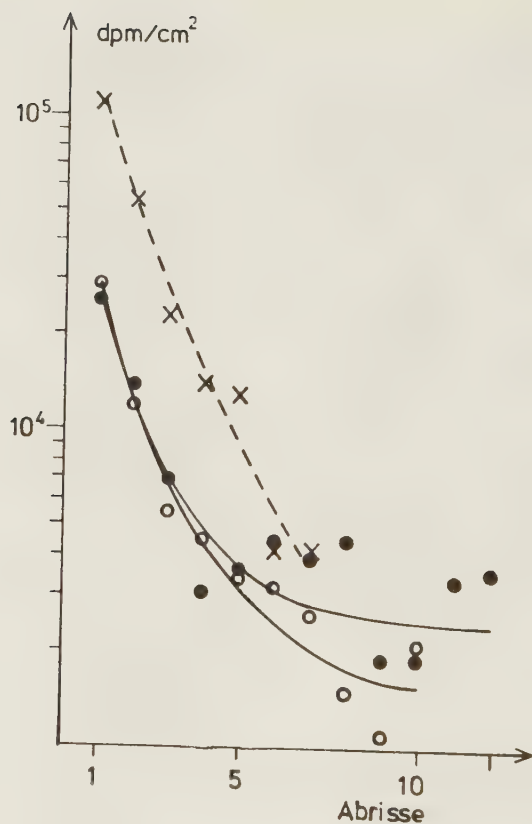


Abb. 5:

Verteilung der in der Hornschicht wiedergefundenen Aktivitätsmenge in dpm/cm^2 von radiomarkiertem Polyäthylenglykol (PAG) *900 in den Vehikeln

PAG 400 (●-●)

PAG 1000 (○-○)

PAG 1000/400 (x-x)

für die Penetrationszeit 100 Min.

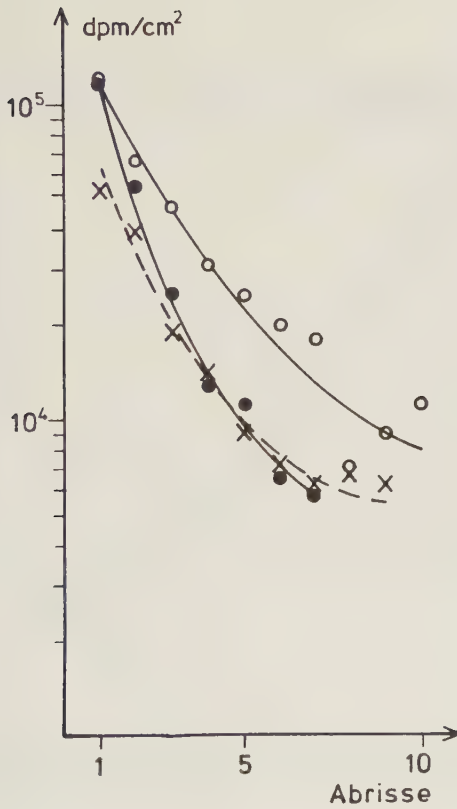


Abb. 6:

Verteilung der in der Hornschicht wiedergefundenen Aktivitätsmenge in dpm/cm² von radiomarkiertem Polyäthylenglykol (PAG) *900 in den Vehikeln

PAG 400 (● - ●)

PAG 1000 (○ - ○)

PAG 1000/400 (x - x)

für die Penetrationszeit 300 Min.

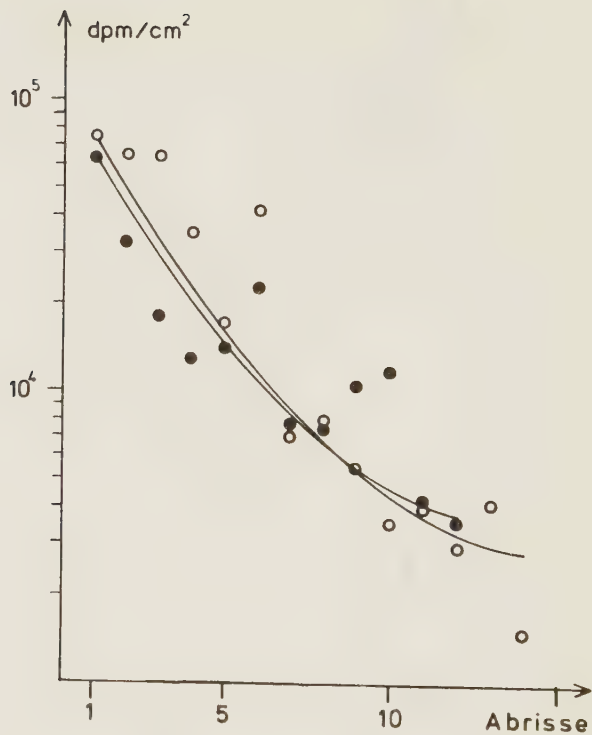


Abb. 7:

Verteilung der in der Hornschicht wiedergefundenen Aktivitätsmenge in dpm/cm^2 von radiomarkiertem Polyäthylenglykol (PAG) *900 in den Vehikeln

PAG 400 (●—●)

PAG 1000 (○—○)

für die Penetrationszeit 1000 Min.

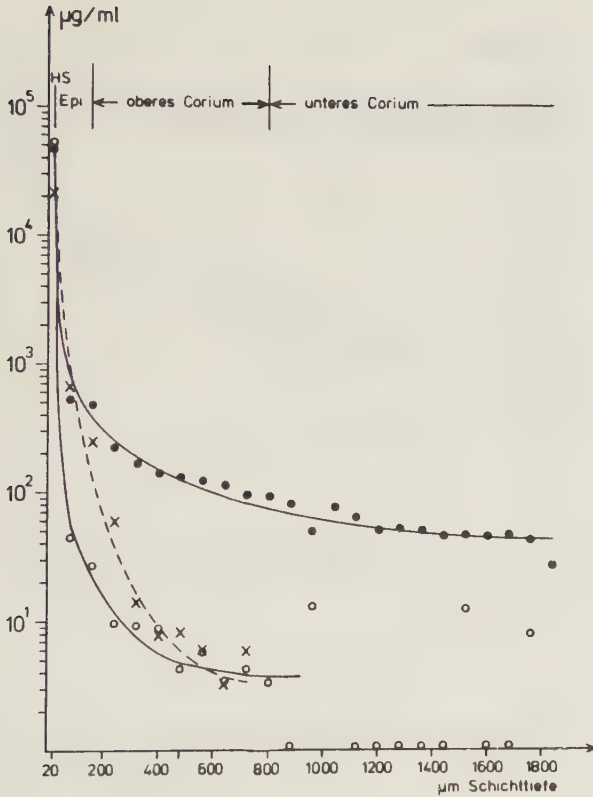


Abb. 8:

Zeitabhängiges Penetrationsverhalten von radiomarkiertem Polyäthylenglykol (PAG) *900 in den Vehikeln

PAG 400 (● — ●)
 PAG 1000 (○ — ○)
 PAG 1000/400 (x — x)

durch intakte Haut für die Penetrationszeit 300 Min. in $\mu\text{g/ml}$
 bezogen auf die Schichtdicke in μm .

HS = Hornschicht
 Epi = Epidermis

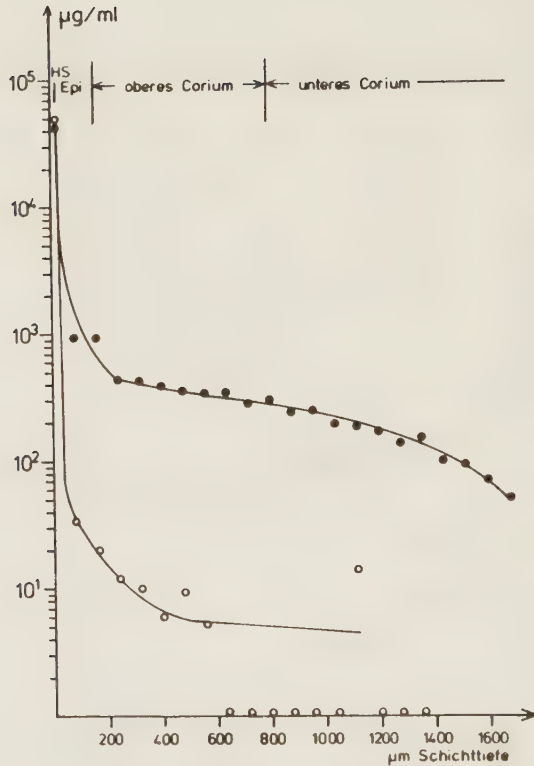


Abb. 9:

Zeitabhängiges Penetrationsverhalten von radiomarkiertem Polyäthylenglykol (PAG) *900 in den Vehikeln

PAG 400 (●-●)

PAG 1000 (○-○)

durch intakte Haut für die Penetrationszeit 1000 Min. in $\mu\text{g/ml}$ bezogen auf die Schichtdicke in μm .

HS = Hornschicht

Epi = Epidermis

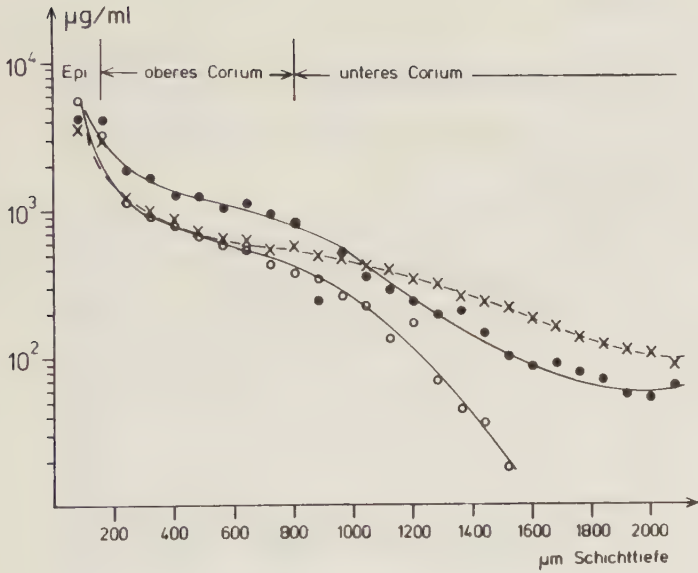


Abb. 10:

Penetrationskinetik an Haut ohne Hornschicht für radiomarkiertes PAX*900 in den Vehikeln

PAX 400 (●—●)

PAX 1000 (○—○)

PAX 1000/400 (x—x)

für die Penetrationszeit 100 Min in $\mu\text{g/ml}$ bezogen auf die Schichtdicke in μm .

Epi = Epidermis

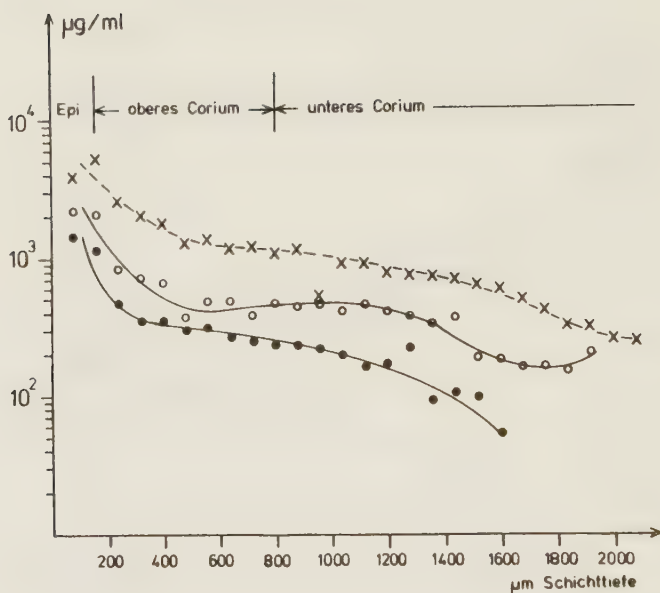


Abb. 11:

Penetrationskinetik an Haut ohne Hornschicht für radiomarkiertes P&G*900 in den Vehikeln

P&G 400 (●—●)

P&G 1000 (○—○)

P&G 1000/400 (x—x)

für die Penetrationszeit 300 Min. in $\mu\text{g/ml}$ bezogen auf die Schichtdicke in μm .

Epi = Epidermis

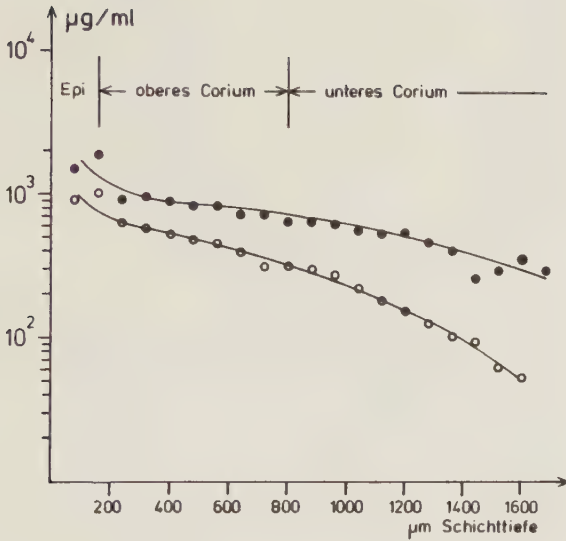


Abb. 12:

Penetrationskinetik an Haut ohne Hornschicht für radiomarkiertes PAX*900 in den Vehikeln

PAX 400 (●—●)

PAX 1000 (○—○)

für die Penetrationszeit 1000 Min. in $\mu\text{g/ml}$ bezogen auf die Schichtdicke in μm .

Epi = Epidermis

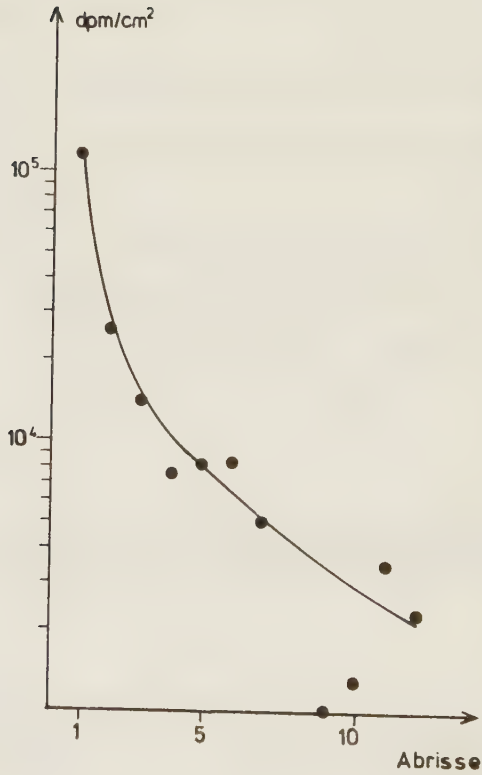


Abb. 13:

In der Hornschicht wiedergefundene Aktivitätsmenge in dpm/cm² der einzelnen Tesafilmaabrisse von radiomarkiertem PXG*4000 in PXG 4000 als Vehikel für die Penetrationszeit 30 Min.

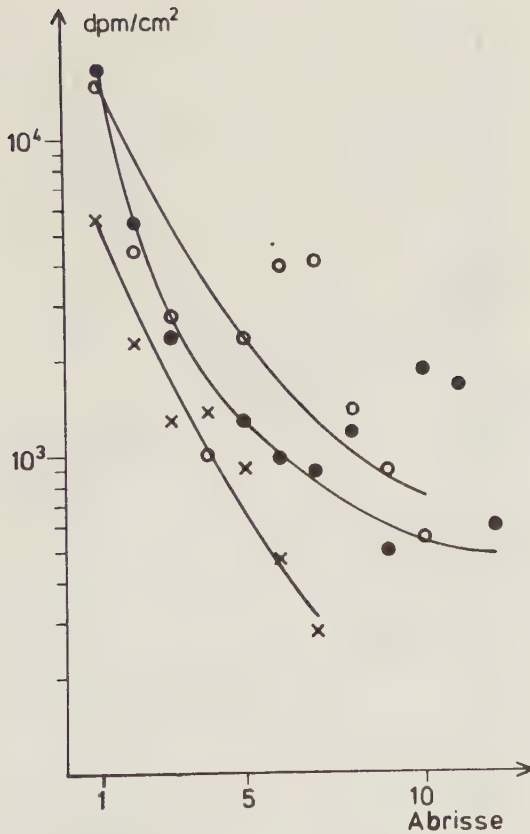


Abb. 14:

In der Hornschicht wiedergefundene Aktivitätsmenge in dpm/cm² der einzelnen Tesafilmaabrisse von radiomarkiertem PAG*4000 in PAG 4000 als Vehikel für die Penetrationszeiten

100 Min. (●-●)

300 Min. (x-x)

1000 Min. (○-○)

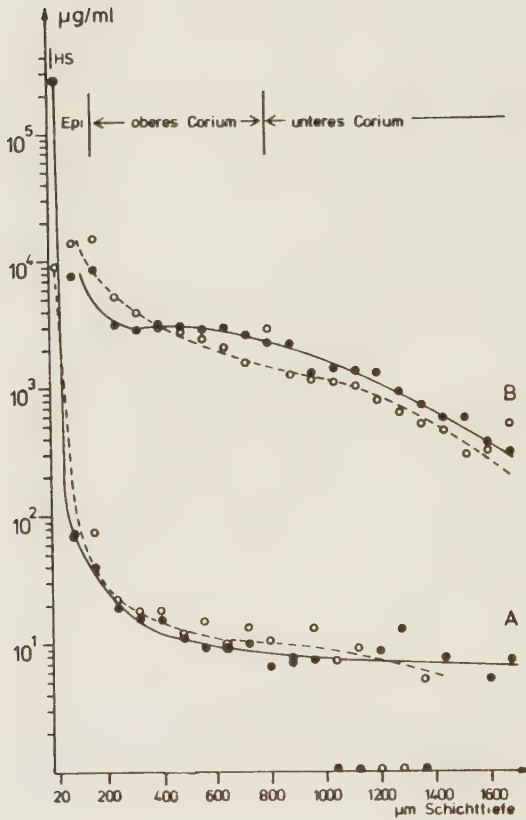


Abb. 15:

Vergleichende Darstellung der wiedergefundenen Substanzmengen in $\mu\text{g/ml}$ von radiomarkiertem PAG*4000 in PAG 4000 als Vehikel in den einzelnen Schichttiefen der Haut bei Untersuchungen an intakter Haut (A) und an Haut ohne Hornschicht (B) für die Penetrationszeiten

300 Min. (○ — ○)
1000 Min. (● — ●)

HS = Hornschicht
Epi = Epidermis.

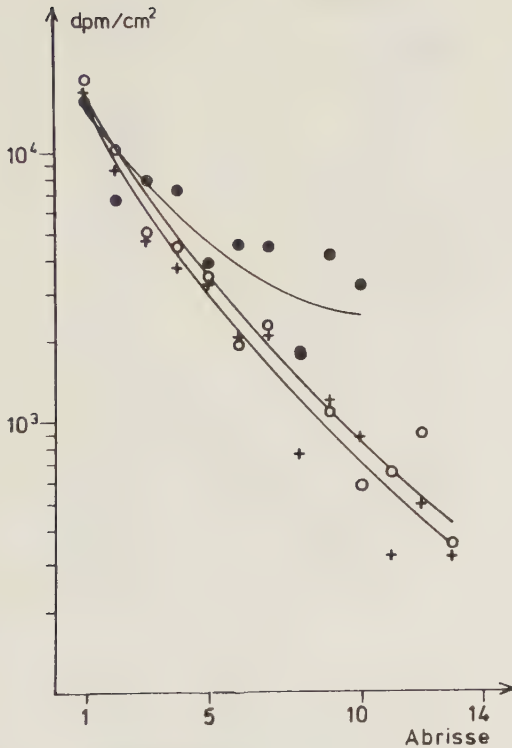


Abb. 16:

Verteilung der in der Hornschicht wiedergefundenen Aktivitätsmenge (dpm/cm²) von radiomarkiertem Cetylalkohol im Vehikel wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe für die Penetrationszeiten

- 30 Min. (+ - +)
 100 Min. (o - o)
 1000 Min. (● - ●)

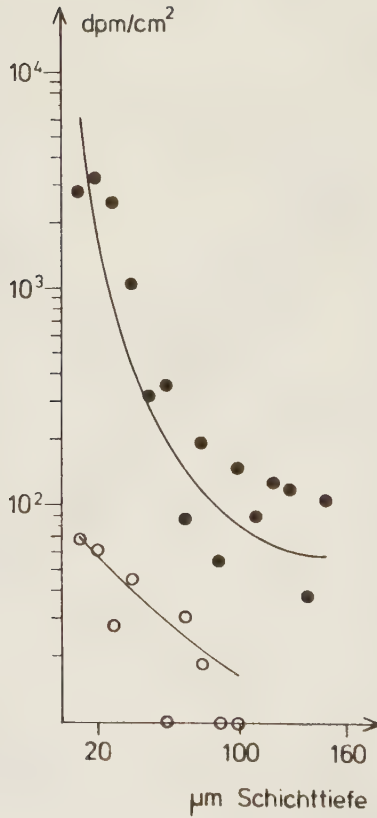


Abb. 17:

Verteilung der in der Epidermis wiedergefundenen Aktivitätsmenge (dpm/cm^2) von radiomarkiertem Cetylalkohol im Vehikel wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe bei Versuchen an intakter Haut für die Penetrationszeiten

100 Min. (○—○)

1000 Min. (●—●)

(Schnittdicke 10 μm).

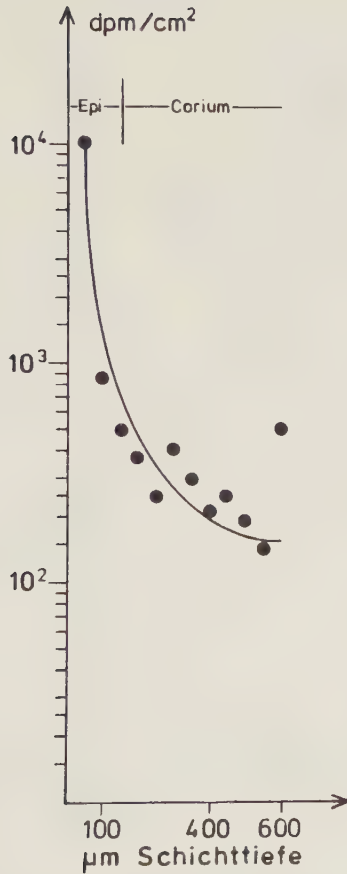


Abb. 18:

In Epidermis (Epi) und Corium wiedergefundene Aktivitätsmenge (dpm/cm^2) von radiomarkiertem Cetylalkohol in wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe bei Versuchen an intakter Haut (Schnittdicke $40 \mu\text{m}$) für die Penetrationszeit 1000 Min.

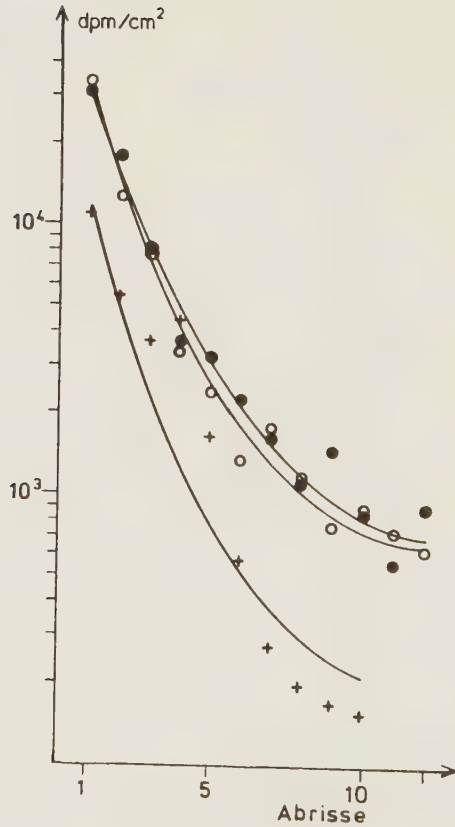


Abb. 19:

Verteilung der in der Hornschicht wiedergefundenen Aktivitätsmenge (dpm/cm²) von radiomarkiertem Cetylalkohol im Vehikel wasserhaltige hydrophile Salbe (DAB8) für die Penetrationszeiten

30 Min. (+ - +)
 100 Min. (○ - ○)
 1000 Min. (● - ●)

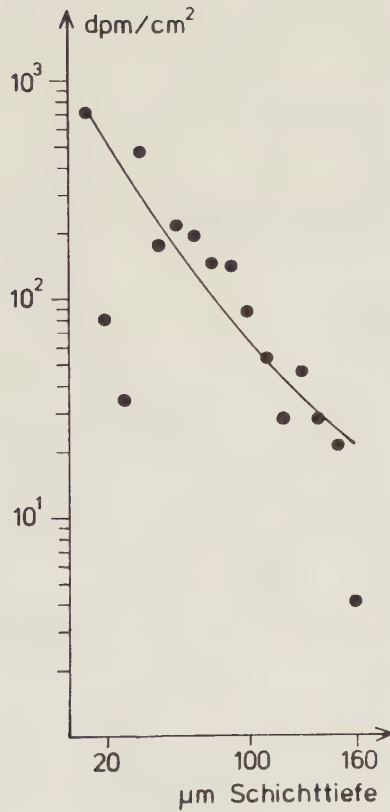


Abb. 20:

Wiedergefundene Aktivitätsmenge von radiomarkiertem Cetylalkohol in wasserhaltiger hydrophiler Salbe (DAB8) in der Epidermis, Schnittdicke 10 µm, für die Penetrationszeit 1000 Min.

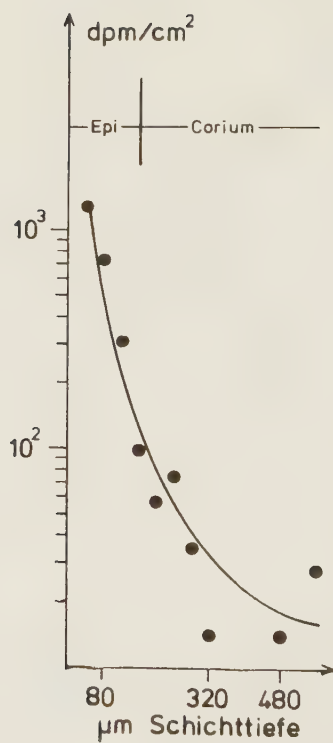


Abb. 21:

Wiedergefundene Aktivitätsmenge von radiomarkiertem Cetylalkohol in wasserhaltiger hydrophiler Salbe (DAB8) in Epidermis und Corium, Schnittdicke 40 µm, für die Penetrationszeit 1000 Min.

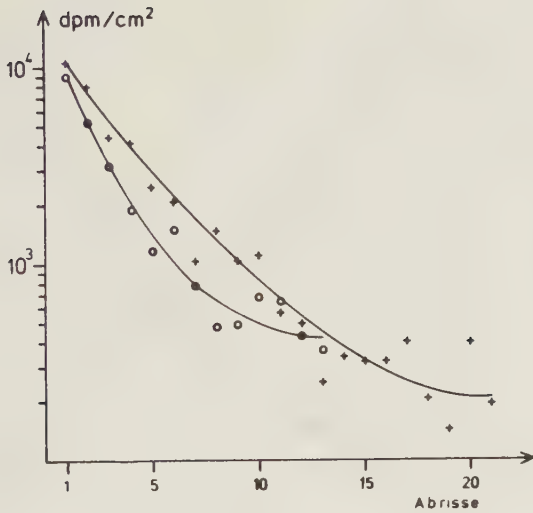


Abb. 22:

Verteilung der in der Hornschicht wiedergefundenen Aktivitätsmenge von radiomarkiertem Octadecan in dem Vehikel wasserhaltige Wollwachsalkohol-salbe für die Penetrationszeiten

30 Min. (+ - +)

100 Min. (o - o)

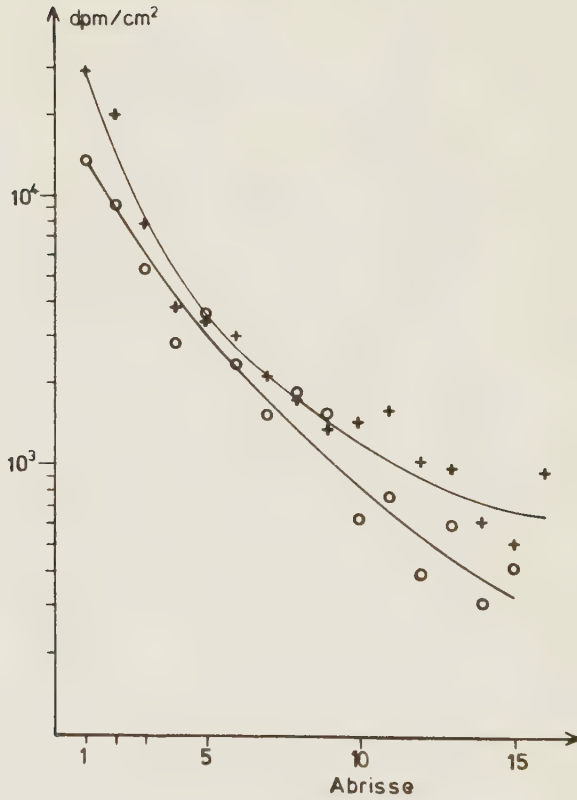


Abb. 23:

Verteilung der in der Hornschicht wiedergefundenen Aktivitätsmenge von radiomarkiertem Octadecan in dem Vehikel wasserhaltige hydrophile Salbe für die Penetrationszeiten

30 Min. (+ - +)

100 Min. (o - o)

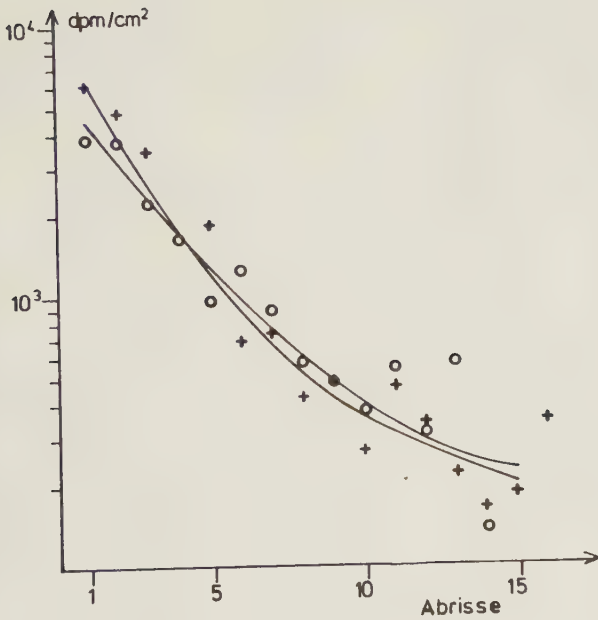


Abb. 24:

Verteilung der in der Hornschicht wiedergefundenen Aktivitätsmenge von radiomarkiertem Octadecan in dem Vehikel Vaseline für die Penetrationszeiten

30 Min. (+ - +)

100 Min. (o - o)

Tabelle 1: Ergebnisse der Epicutantestung mit Polyäthylenglykol (PAG) und Propylenglykol (PG) in verschiedenen Testkonzentrationen und bei PAG mit verschiedenen Molekulargewichten an 18 ausgewählten Patienten mit sicher positiven Epicutantests auf häufige Salbengrundlagen im Jahre 1978 (Tab. 7). Folgende Reaktionen wurden abgelesen (s.S. 24/25):

Testsubstanzen	P a t i e n t e n																	
	G.H.	E.R.	R.J.	J.K.	A.K.	O.D.	E.S.	J.S.	H.W.	E.M.	J.B.	H.R.	E.K.	G.W.	K.P.	L.W.	G.K.	M.S.
PAG 4000, 80 % in H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAG 1000, 80 % in H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAG 400, 100 %	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	-	-	Ø	Ø	-	-	-	-	-
PAG 400, 80 % in H ₂ O	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+/++	-	-	-	-	-
PAG 400, 40 % in H ₂ O	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	-	-	-	Ø	-	-	-	-	-
PG 10 % in H ₂ O	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	Ø	-	Ø	-	+	-	-
PG 20 % in H ₂ O	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	Ø	+	-	+	-	-	-
PG 30 % in H ₂ O	-	-	+	-	-	+	+	R	-	-	-	Ø	+	Ø	-	+	+	+
PG 40 % in H ₂ O	-	+ R	tox	-	-	+	+	R	-	-	+	R	Ø	Ø	-	+	+	+
PG 50 % in H ₂ O	-	+ R	tox	-	-	+ / ++	+	R	-	-	+	R	Ø	Ø	+	+	+	+
PG 100 %	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	++ tox	+/++ tox	Ø	Ø	Ø	Ø	+	+	+	+/++
PAG(DAB8)-Salbe	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	Ø	+/++	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

(-) negativ
(R) Reiz

(+) positiv
(tox) toxisch

(?) unklar
(Ø) nicht untersucht

Tabelle 2: Ergebnisse der Epicutantestung mit Polyäthylenglykol (PAG) und Propylenglykol (PG) in verschiedenen Testkonzentrationen und bei PAG mit verschiedenen Molekulargewichten an 20 Kontrollpersonen, bei denen weder Allergien noch Unverträglichkeitsreaktionen bekannt waren. Folgende Reaktionen wurden abgelesen (s.S. 24/25):

Testsubstanzen	P r o b a n d e n																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PAG 4000, 80 % in H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAG 1000, 80 % in H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAG 400, 100 %	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAG 400, 80 % in H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAG 400, 40 % in H ₂ O	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PG 10 % in H ₂ O	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PG 20 % in H ₂ O	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
PG 30 % in H ₂ O	-	-	-	-	-	-	+/++	-	-	(+)	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
PG 40 % in H ₂ O	-	-	-	-	-	-	+/++	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
PG 50 % in H ₂ O	-	-	-	-	-	+	+/++	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+
PG 100 %	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	+/++	+	-	+	-	+	+	+	-	+/++	+	+	+	+

negativ (-)
Reiz (R)

positiv (+)
toxisch (tox)

unklar
nicht untersucht

(?)
(Ø)

Tabelle 3: Ergebnisse der Epicutantestung verschiedener wollwachsalkoholhaltiger Salbenhilfsstoffe in unterschiedlichen Konzentrationen und Reinheitsgraden an 18 ausgewählten Patienten mit sicher positiven Epicutantests auf häufige Salbengrundlagen im Jahre 1978 (Tab. 7).
 Folgende Reaktionen wurden abgelesen (s.S. 24/25):
 negativ (-), positiv (+), unklar (?), Reiz (R), toxisch (tox), nicht untersucht (ø).

Testsubstanzen	P a t i e n t e n																	
	G.H.	E.R.	R.J.	J.K.	A.K.	O.D.	E.S.	J.S.	H.W.	E.M.	J.B.	M.R.	E.K.	G.W.	K.P.	L.W.	G.K.	M.S.
Lanolin (DAB8)	-	-	++	-	-	-	-	+	+/++	+	-	+/++	+	-	+	-	-	-
Eucerin R	-	-	++	-	+/++	+	+/++	+/++	-	-	+/++	+	-	+/++	++	+/++	+/++	+/++
Cetylalkohol 15 % in Vaseline	-	-	+/++	-	-	+/+++	+/++	+/+++	++	++	ø	-	ø	-	+	+/+++	+/+++	+++
Myristylalkohol 30 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	+	+/+++	+/++	ø	+	ø	-	+/+++	+/++	+++
Myristylalkohol 15 % in Vas.	-	-	-	-	-	+/+++	+/++	+/+++	+/+++	++	++	ø	-	ø	-	+	+	+/+++
Myristylalkohol 5 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	+	+/+++	+	ø	-	ø	-	-	+	++
Stearylalkohol 15 % in Vaseline	-	-	+/++	-	-	+++	++	++	+/+++	+/++	ø	-	ø	-	+/+++	+/++	+/+++	+++
Stearylalkohol reinst (99,9 %) 15 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-	ø	-	-	-	-	-
Stearylalkohol rein (99,7 %) 15 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-	ø	-	-	-	-	-
Atlas G 1441 20 % in Vaseline	-	-	+	-	-	+	?	-	-	-	ø	-	ø	-	-	-	-	-
Atlas G 1441 10 % in Vaseline	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-	-	ø	-	ø	-	-	-	-	-

Tabelle 5: Ergebnisse der Epicutantestung mit verschiedenen Emulgatoren in unterschiedlichen Testkonzentrationen an 16 Patienten mit sicher positiven Epicutantests auf häufige Salbengrundlagen im Jahre 1978 (Tab. 7). Folgende Reaktionen wurden abgelesen (s.S. 24/25): negativ (-), positiv (+), unklar (?), Reiz (R), toxisch (tox), nicht untersucht (ø).

Testsubstanzen	P a t i e n t e n														
	G.H.	E.R.	R.J.	J.K.	A.K.	O.D.	E.S.	I.S.	H.W.	E.M.	M.R.	G.W.	K.P.	L.W.	G.K. M.S.
Span 80 ^R 8 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-	-	-	-	-	-	-	-
Span 80 ^R 5 % in Vas.	-	-	-	-	-	++	?	-	-	-	-	-	-	-	-
Span 80 ^R 2 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-	-	-	-	-	-	-	-
Span 60 ^R 5 % in Vas.	-	-	-	-	-	+	?	-	-	-	-	-	-	-	-
Span 60 ^R 2 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-	-	-	-	-	-	-	-
Tween 40 ^R 5 % in Vas.	-	-	-	-	-	-	?	-	-	-	-	-	-	-	-
Tween 40 ^R 2 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-	-	-	-	-	-	-	-
Tween 80 ^R 5 % in Vas.	-	-	-	-	-	-	?	-	-	-	-	-	-	-	-
Tween 80 ^R 2 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-	-	-	-	-	-	-	-
Atlas G 2162 ^R 20 % in Vas.	-	-	-	-	-	-	?	-	-	+/++	-	-	-	-	-
Atlas G 2162 ^R 10 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-	-	-	-	-	-	-	-
Arlacel 83 ^R 20 % in Vas.	-	-	-	-	-	+/++	?	-	-	-	-	-	-	-	-
Arlacel 83 ^R 10 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-	-	-	-	-	-	-	-
Arlacel 83 ^R 5 % in Vas.	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 6: Ergebnisse der Epicutantestung mit verschiedenen Emulgatoren in unterschiedlichen Konzentrationen an 20 Kontrollpersonen, bei denen weder Allergien noch Unverträglichkeitsreaktionen bekannt waren. Folgende Reaktionen wurden abgelesen (s.S. 24/25):
negativ (-), positiv (+), unklar (?), Reiz (R), toxisch (tox), nicht untersucht (Ø).

[illegible]

Tabelle 7: 1978 im "Allergie-Labor" einer Berliner Hautklinik erfaßte Patienten mit Allergien auf u.a. Salbengrundlagen, die in die hier durchgeführte Untersuchungsreihe aufgenommen wurden.

Salbengrundlagen	P a t i e n t e n																	
	G.H.	E.R.	R.J.	J.K.	A.K.	O.D.	E.S.	J.S.	H.W.	E.M.	J.B.	M.R.	E.K.	G.W.	K.P.	L.W.	G.K.	M.S.
Lanolin (DAB8)	+		+		+			+				+		+				
Eucerin ^R	+	+	+	+	+		+	+		+		+		+		+	+	
Lanette			+				+			+		+				+	+	+
Polyäthylen- glykol					+		+	+		+						+	+	+
Propylen- glykol							+				+		+	+			+	+

Tabelle 8: Verunreinigungen in handelsüblichem Stearylalkohol

Der handelsübliche Stearylalkohol ist etwa zu 92,8 % rein, er enthält etwa folgende Verunreinigungen:

ca. 1,0 %	C_{14} -ol	(Myristylalkohol)
ca. 1,51 %	C_{16} -ol	(Cetylalkohol)
ca. 0,8 %	C_{17} -ol	(Heptadecanol)
ca. 0,4 %	C_{19} -ol	(Nonadecanol)
ca. 1,3 %	C_{20} -ol	(Arachinalkohol)
ca. 2,2 %	andere Verunreinigungen.	

Diese Reinheitsuntersuchungen waren von Swoboda und Ludvan 1978 (9) an Stearylalkohol der Fa. Grünenthal durchgeführt worden (Chargen Nr. 610).

Tabelle 9: Prozentualer Anteil (%) positiver Reaktionen (7/...) der insgesamt (.../333) mit Eucerin, Lanolin, Lanette, Polyäthylenglykol oder Vaselinum album getesteten Patienten in den Jahren 1974 - 1980.

Jahr	Eucerin		Lanolin		Lanette-Salbe		Polyäthylenglykol-salbe		Vaselinum album	
	pos. Reakt. von ges. getest.	%	pos. Reakt. von ges. getest.	%	pos. Reakt. von ges. getest.	%	pos. Reakt. von ges. getest.	%	pos. Reakt. von ges. getest.	%
1974	7/333	2,1	2/12	16,7	4/19	21	1/25	4	0/28	0
1975	17/391	4,3	4/33	12,7	7/41	17	0/45	0	0/51	0
1976	25/287	8,7	10/68	14,7	12/69	17,4	2/72	2,8	1/70	1,4
1977	28/274	10,2	8/80	10,0	17/82	20,7	1/82	1,2	0/80	0
1978	32/295	10,8	16/110	14,5	16/110	14,5	3/113	2,7	1/108	0,9
1979	40/440	9,1	18/166	10,8	23/158	14,5	2/178	1,1	0/150	0
1980	22/476	4,6	5/123	4,1	10/123	8,1	7/129	5,4	0/119	0
1974-1980	171/2496	6,9	63/592	10,6	89/602	14,8	16/644	2,5	2/606	0,3

Tabelle 10 a: Prozentualer Anteil (%) positiver Reaktionen (4/...) von den insgesamt getesteten (.../292) Patienten, unterteilt in ambulante Patienten aus der Poliklinik und Patienten von den Stationen für die Jahre 1974 - 1980.

Jahr	Patienten	Eucerin			Lanolin			Lanette-Salbe		
		pos. Reakt. ges.	von getest.	%	pos. Reakt. ges.	von getest.	%	pos. Reakt. ges.	von getest.	%
1974	ambulant	4/292		1,4	1/6		16,7	1/9		11,1
	stationär	3/41		7,3	1/6		16,7	3/10		30,0
	gesamt	7/333		2,1	2/12		16,7	4/19		21,0
1975	ambulant	14/362		3,9	3/26		11,5	6/32		18,8
	stationär	3/29		10,3	1/7		14,3	1/9		11,1
	gesamt	17/391		4,3	4/33		12,1	7/41		17,0
1976	ambulant	18/257		7,0	8/50		16,0	6/50		12,0
	stationär	7/30		23,3	2/18		11,1	6/19		31,6
	gesamt	25/287		8,7	10/68		14,7	12/69		17,4
1977	ambulant	21/224		9,4	5/39		12,8	9/41		22,0
	stationär	7/50		14,0	3/41		7,3	8/41		19,5
	gesamt	28/274		10,2	8/80		10,0	17/82		20,7
1978	ambulant	17/241		7,1	9/66		13,6	9/66		13,6
	stationär	15/54		27,8	7/44		15,9	7/44		15,9
	gesamt	32/295		10,8	16/110		14,5	16/110		14,5
1979	ambulant	25/365		6,8	11/106		10,4	13/100		13,0
	stationär	15/75		20,0	7/60		11,7	10/58		17,2
	gesamt	40/440		9,1	18/166		10,8	23/158		14,6
1980	ambulant	15/425		3,5	3/84		3,6	5/82		6,1
	stationär	7/51		13,7	2/39		5,1	5/41		12,2
	gesamt	22/476		4,6	5/123		4,1	10/123		8,1
1974 bis 1980	ambulant	114/2166		5,3	40/377		10,6	55/380		14,5
	stationär	57/330		17,3	23/215		10,7	40/222		18,0
	gesamt	171/2496		6,9	63/592		10,6	95/602		15,8

Tabelle 10 b: Prozentualer Anteil (%) positiver Reaktionen (1/...) von den insgesamt getesteten (.../14) Patienten, unterteilt in ambulante Patienten aus der Poliklinik und Patienten von den Stationen für die Jahre 1974 - 1980.

Jahr	Patienten	Polyäthylenglykol-Salbe		Vaselineum album		Propylenglykol 20 % in H ₂ O	
		pos. Reakt. von ges. getestet.	%	pos. Reakt. von ges. getestet.	%	pos. Reakt. von ges. getestet.	%
1974	ambulant	1/14	7,1	0/16	0		
	stationär	0/11	0	0/12	0		
	gesamt	1/25	4,0	0/28	0		
1975	ambulant	0/36	0	0/41	0		
	stationär	0/9	0	0/10	0		
	gesamt	0/45	0	0/51	0		
1976	ambulant	1/53	1,9	0/50	0		
	stationär	1/19	5,3	1/20	5,0		
	gesamt	2/72	2,8	1/70	1,4		
1977	ambulant	1/41	2,4	0/39	0		
	stationär	0/41	0	0/41	0		
	gesamt	1/82	1,2	0/80	0		
1978	ambulant	2/69	2,9	1/66	1,5		
	stationär	1/44	2,3	0/42	0		
	gesamt	3/113	2,7	1/108	0,9		
1979	ambulant	0/118	0	0/93	0	7/89	7,9
	stationär	2/60	3,3	0/57	0	4/53	7,5
	gesamt	2/178	1,1	0/150	0	11/142	7,7
1980	ambulant	3/89	3,4	0/80	0	3/80	3,8
	stationär	4/40	10,0	0/39	0	3/38	7,9
	gesamt	7/129	5,4	0/119	0	6/118	5,1
1974 bis 1980	ambulant	8/420	1,9	1/385	0,3	10/169	5,9
	stationär	8/224	3,6	1/221	0,4	7/91	7,7
	gesamt	16/644	2,5	2/606	0,3	17/260	6,5

Tabelle 11: In den Jahren 1974 - 1980 registrierte "Einzel-Allergien" auf Eucerin, Lanolin oder Lanette, "Doppel-Allergien" auf zwei der untersuchten Substanzen gleichzeitig und "Dreifach-Allergien" auf alle drei Salbengrundlagen bei denselben Patienten.

Jahr	Anzahl der "Einzel-Allergien"			Anzahl der "Doppel-Allergien"		Anzahl der "Dreifach-Allergien"	
	Eucerin	Lanolin	Lanette	Eucerin/ Lanette	Lanette/ Lanolin	Eucerin/ Lanolin	Eucerin / Lanolin / Lanette
1974	5	0	2	1	1	1	0
1975	9	0	1	4	0	2	2
1976	11	0	4	4	0	6	4
1977	11	0	2	9	0	2	6
1978	8	0	4	8	0	12	4
1979	16	1	7	7	0	8	9
1980	14	0	3	4	1	2	2
1974 bis 1980	74	1	23	37	2	33	27

Tabelle 12: Wiedergefundene Substanzmenge in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ Hautoberfläche x d (Dicke der einzelnen Hautschichten in μm) und in Prozent der aufgetragenen Salbenmenge von radiomarkiertem PAG*900 in PAG 400 als Vehikel in den einzelnen Hautschichten und im Penetrationskammerwasser (PKW) bei verschiedenen Penetrationszeiten sowie an Haut mit und ohne Hornschicht.
(K = Kontrolle zur Reproduzierbarkeit der Versuche).

Hautschicht	Penetrationszeit in Min.	Hornschicht intakt			Hornschicht entfernt		
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$	%	d (μm)	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$	%	d (μm)
Hornschicht	1000	87,1	10,9	20			20
	300	95,6	9,9	20			20
	100	33,8	5,3	20			20
	30	95,0	10,8	20			20
Epidermis	1000	7,7	1,0	160	13,9	1,7	160
	300	4,1	0,4	160	10,6	1,1	160
	100	2,2	0,4	160	34,0	5,3	160
	30	0,9	0,1	160	81,7	9,3	160
	K 30				117,0	14,6	160
oberes Corium	1000	23,2	2,9	640	52,9	6,6	640
	300	8,7	0,9	640	20,3	2,1	640
	100	4,0	0,6	640	69,2	10,8	480
	30	0,5	0,1	640	123,0	14,0	640
	K 30				125,0	15,6	640
unteres Corium	1000	9,3	1,2	480	27,3	3,4	480
	300	4,2	0,4	720	9,7	1,0	480
	100	2,2	0,3	560	21,2	3,3	320
	30	0,6	0,1	880	13,5	1,5	800
	K 30				24,2	3,0	1680
subcutanes Fett	1000	3,7	0,5	400	13,2	1,7	400
	300	1,3	0,2	320	2,8	0,3	320
	100			0	17,4	2,7	1200
	30	0,2	0,02	800	0,9	0,1	1000
	K 30				0,2	0,03	400
PKW	1000		6,8			77,8	
	300		3,3			28,8	
	100		0,05			0,8	
	30		0,004			0,1	
	K 30					0,004	

Tabelle 13: Wiedergefundene Substanzmenge in $\mu\text{g/ml}$ und in $\mu\text{mol/l}$ in den einzelnen Hautabschnitten von radiomarkiertem PAG*900 in PAG 400 als Vehikel an Haut mit und ohne Hornschicht. (K = Kontrollversuche).

Haut-schicht	Pene-trations-zeit in Min.	Hornschicht intakt		Hornschicht entfernt	
		$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{mol/l}$
Horn-schicht	1000	43560	48400		
	300	47801	53112		
	100	16918	18798		
	30	47478	52753		
Epi-dermis	1000	478	532	870	967
	300	253	281	660	733
	100	139	154	2126	2362
	30	58,6	65,1	5106	5674
	K 30			7284	8093
oberes Corium	1000	363	404	826	918
	300	137	152	317	352
	100	61,8	68,7	1442	1602
	30	8,4	9,3	1929	2143
	K 30			1949	2165
unteres Corium	1000	194	215	568	632
	300	58,3	64,8	202	225
	100	38,4	42,7	661	735
	30	6,5	7,2	169	187
	K 30			144	160
sub-cutanes Fett	1000	92,3	103	331	368
	300	41,5	46,1	87,1	96,8
	100	0,0	0,0	145	161
	30	2,4	2,6	9,2	10,2
	K 30			6,0	6,7

Tabelle 14: Wiedergefundene Substanzmenge in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ Hautoberfläche $\times d$ (Dicke der einzelnen Hautschichten in μm) und in Prozent der aufgetragenen Salbenmenge von radiomarkiertem PAG*900 in PAG 1000 als Vehikel in den einzelnen Hautschichten und im Penetrationskammerwasser (PKW) sowie an Haut mit und ohne Hornschicht.
(K = Kontrolle zur Reproduzierbarkeit der Versuche).

Haut- schicht	Pene- trations- zeit in Min.	Hornschicht intakt			Hornschicht entfernt		
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$	%	$d (\mu\text{m})$	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$	%	$d (\mu\text{m})$
Horn- schicht	1000	101	12,6	20			
	300	108	13,5	20			
	100	20,5	5,1	20			
	30	86,4	9,0	20			
Epi- dermis	1000	0,2	0,02	160	8,2	1,3	160
	300	0,3	0,04	160	17,7	2,0	160
	100	0,3	0,08	160	36,0	5,0	160
	30	0,4	0,04	160	36,4	5,7	160
	K 30				36,3	3,8	160
oberes Corium	1000	0,3	0,04	640	30,2	4,7	640
	300	0,4	0,05	560	36,6	4,2	640
	100	0,5	0,1	640	44,5	6,2	640
	30	0,8	0,1	640	62,0	9,7	640
	K 30				82,6	8,6	640
unteres Corium	1000	0,0	0,0	560	7,9	1,2	320
	300	0,1	0,02	480	27,0	3,0	640
	100	0,3	0,06	800	6,8	1,0	240
	30	0,4	0,04	1320	11,6	1,8	1800
	K 30				24,0	2,5	1640
sub- cutanes Fett	1000	0,0	0,0	400	4,8	0,7	480
	300	0,2	0,02	800	11,5	1,3	560
	100	0,1	0,02	1000	3,9	0,5	480
	30	0,05	0,005	280	0,9	0,1	1200
	K 30				1,7	0,2	720
PKW	1000		0,8			68,5	
	300		0,3			11,1	
	100		0,01			1,7	
	30		0,01			0,0	
	K 30						

Tabelle 15: Wiedergefundene Substanzmenge in $\mu\text{g/ml}$ und in $\mu\text{mol/l}$ in den einzelnen Hautschichten von radiomarkiertem PAG*900 in PAG 1000 als Vehikel an Haut mit und ohne Hornschicht. (K = Kontrolle zur Reproduzierbarkeit der Versuche).

Hautschicht	Penetrationszeit in Min.	Hornschicht intakt		Hornschicht entfernt	
		$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{mol/l}$
Hornschicht	1000	50554	56171		
	300	53982	59980		
	100	10248	11387		
	30	43221	48023		
Epidermis	1000	11,3	12,6	508	565
	300	18,1	20,1	1106	1229
	100	19,5	21,7	2253	2503
	30	25,7	28,6	2273	2526
	K 30			2271	2523
oberes Corium	1000	5,4	5,9	471	524
	300	6,5	7,2	572	635
	100	7,7	8,6	695	773
	30	12,0	13,3	968	1076
	K 30			1291	1435
unteres Corium	1000	0,0	0,0	247	275
	300	2,7	3,0	422	469
	100	3,1	3,5	284	315
	30	2,7	3,0	64,7	71,8
	K 30			146	163
subcutanes Fett	1000	0,0	0,0	99,7	111
	300	2,4	2,7	206	229
	100	0,7	0,8	80,9	89,8
	30	1,8	2,0	7,3	8,1
	K 30			24,2	26,2

Tabelle 16: Wiedergefundene Substanzmenge in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ Hautoberfläche x d (Dicke der einzelnen Hautschichten in μm) und in Prozent der aufgetragenen Salbenmenge von radiomarkiertem PAG*900 in einem Gemisch von PAG 1000 und PAG 400 als Vehikel in den einzelnen Hautschichten und im Penetrationskammerwasser (PKW) bei verschiedenen Penetrationszeiten an Haut mit und ohne Hornschicht.

Hautschicht	Penetrationszeit in Min.	Hornschicht intakt			Hornschicht entfernt		
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$	%	d (μm)	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$	%	d (μm)
Hornschicht	300	43,3	7,7	20			
	100	60,9	9,3	20			
	30	57,5	12,0	20			
Epi- dermis	300	3,7	0,7	160	37,0	6,6	160
	100	1,0	0,1	160	26,7	5,6	160
	30	1,0	0,3	160	25,1	7,8	160
oberes Corium	300	0,8	0,2	640	104,0	18,5	640
	100	0,2	0,03	640	49,9	10,4	640
	30	0,2	0,05	640	37,9	11,8	640
unteres Corium	300			1360	69,7	12,4	960
	100	0,08	0,01	1280	31,9	6,7	1120
	30	0,07	0,01	1080	7,4	2,3	880
sub- cutanes Fett	300			480	12,6	2,3	480
	100			840	3,4	0,7	480
	30	0,06	0,01	1120	0,4	0,1	1680
PKW	300		0,004			9,0	
	100		0,004			0,5	
	30					0,0	

Tabelle 17: Wiedergefundene Substanzmenge in $\mu\text{g/ml}$ und in $\mu\text{mol/l}$ in den einzelnen Hautabschnitten von radiomarkiertem PAG*900 in einem Gemisch von PAG 1000 und PAG 400 als Vehikel an Haut mit und ohne Hornschicht.

Haut- schicht	Pene- trations- zeit in Min.	Hornschicht intakt		Hornschicht entfernt	
		$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{mol/l}$
Horn- schicht	300	21616	24018		
	100	30469	33855		
	30	28736	31929		
Epi- dermis	300	232	258	2313	2570
	100	57,7	64,1	1668	1854
	30	68,3	75,9	1568	1743
oberes Corium	300	13,1	14,6	1621	1801
	100	3,4	3,8	780	867
	30	3,7	4,1	592	658
unteres Corium	300	0,0	0,0	726	807
	100	0,6	0,7	285	317
	30	0,6	0,7	83,5	92,8
sub- cutanes Fett	300	0,0	0,0	262	292
	100	0,0	0,0	71,2	79,1
	30	0,5	0,6	2,3	2,6

Tabelle 18: Wiedergefundene Substanzmenge in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ Hautoberfläche $\times$ d (Dicke der einzelnen Hautschichten in μm) und in Prozent der aufgetragenen Salbenmenge von radiomarkiertem PAG*4000 in PAG 4000 als Vehikel in den einzelnen Hautschichten und im Penetrationskammerwasser (PKW) bei verschiedenen Penetrationszeiten sowie an Haut mit und ohne Hornschicht.

Hautschicht	Penetrationszeit in Min.	Hornschicht intakt			Hornschicht entfernt		
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$	%	d (μm)	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$	%	d (μm)
Hornschicht	1000	54,3	3,2	20			
	300	18,3	1,8	20			
	100	52,3	2,4	20			
	30	285,0	13,0	20			
Epi- dermis	1000	0,5	0,03	160	65,7	3,7	160
	300	0,6	0,06	160	120,0	5,4	160
	100	4,3	0,2	160	24,7	1,4	160
	30	0,8	0,04	160	17,7	0,8	160
oberes Corium	1000	0,8	0,05	640	187,0	10,4	640
	300	0,8	0,08	640	143,0	6,5	640
	100	5,5	0,3	640	19,9	1,1	640
	30	0,6	0,03	640	12,5	0,6	640
unteres Corium	1000	0,3	0,02	480	74,6	4,1	560
	300	0,5	0,05	1280	100,0	4,6	720
	100	0,3	0,15	400	3,1	0,2	440
	30	0,2	0,01	640	3,2	0,1	920
sub- cutanes Fett	1000	0,2	0,01	400	14,7	0,8	320
	300	0,0	0,0	560	16,8	0,8	400
	100	0,4	0,02	560	1,6	0,09	1520
	30	0,2	0,01	1800	1,2	0,06	440
PKW	1000		2,6			19,7	
	300		0,0			4,6	
	100		0,3			0,2	
	30		0,02			0,01	

Tabelle 19: Wiedergefundene Substanzmenge in $\mu\text{g/ml}$ und in $\mu\text{mol/l}$ in den einzelnen Hautabschnitten von radiomarkiertem PAG*4000 in PAG 4000 als Vehikel an Haut mit und ohne Hornschicht.

Haut- schicht	Pene- trations- zeit in Min.	Hornschicht intakt		Hornschicht entfernt	
		$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{mol/l}$
Horn- schicht	1000	27154	6789		
	300	9135	2284		
	100	26148	6537		
	30	142678	35670		
Epi- dermis	1000	22,5	5,6	3284	821
	300	36,4	9,1	7484	1871
	100	266,0	66,5	1544	386
	30	46,9	11,7	1108	277
oberes Corium	1000	12,1	3,0	2928	732
	300	12,0	3,0	3576	894
	100	85,9	21,5	311	77,7
	30	9,1	2,3	196	48,9
unteres Corium	1000	6,1	1,5	1332	333
	300	4,2	1,0	1395	349
	100	8,2	2,1	69,6	17,4
	30	2,7	0,7	34,4	8,6
sub- cutanes Fett	1000	4,2	1,1	459	115
	300	0,0	0,0	419	105
	100	7,0	1,7	10,2	2,6
	30	1,3	0,3	27,8	7,0

Tabelle 20: Wiedergefundene Substanzmengen von Cetylalkohol in wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe (0,1 % Cetylalkohol) in Prozent der aufgetragenen Aktivitätsmenge, in $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$ (die Schichtdicke d ist in μm angegeben), in $\mu\text{g}/\text{ml}$ und in $\mu\text{mol}/\text{l}$, für die verschiedenen Penetrationszeiten in den einzelnen Hautschichten und im Penetrationskammerwasser (PKW).

Haut-schicht	Pene-trations-zeit in Min.	%	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$	d (μm)	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{mol}/\text{l}$
Horn-schicht	1000	11,3	0,4	20	173,1	715,3
	100	10,9	0,4	20	171,1	707,1
	30	9,2	0,3	20	143,1	593,8
Epi-dermis	1000	2,1	0,07	160	4,16	17,2
	100	0,05	0,002	70	0,24	1,0
	30	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.
Corium	1000	0,5	0,02	520	0,3	1,2
	100	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.
	30	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.
PKW	1000	0,01				

u.d.N. = unterhalb der Nachweisgrenze

Tabelle 21: Wiedergefundene Substanzmenge von Cetylalkohol in wasserhaltiger hydrophiler Salbe (DAB8) (4,5 % Cetylalkohol) in Prozent der aufgetragenen Aktivität, in $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$ (die Schichtdicke d ist in μm angegeben), in $\mu\text{g}/\text{ml}$ und in $\mu\text{mol}/\text{l}$, für die verschiedenen Penetrationszeiten in den einzelnen Schichten der Haut und im Penetrationskammerwasser (PKW).

Haut-schicht	Pene-trations-zeit in Min.	%	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d$	d (μm)	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{mol}/\text{l}$
Horn-schicht	1000	19,1	27	20	13495	60264
	100	13,6	19,7	20	9589	39627
	30	6,5	9,2	20	4558	18841
Epi-dermis	1000	0,6	0,9	160	55,8	230,4
	100	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.
	30	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.
Corium	1000	0,06	0,081	480	1,7	7,0
	100	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.
	30	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.	u.d.N.
PKW	1000	0,02				

u.d.N. = unterhalb der Nachweisgrenze

Tabelle 22: Wiedergefundene Substanzmenge von Octadecan in verschiedenen Vehikeln in der Hornschicht für die verschiedenen Penetrationszeiten, jeweils in % der aufgetragenen Aktivität, in $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{d}$ (die Schichtdicke d beträgt jeweils 20 μm), in $\mu\text{g}/\text{ml}$ und $\mu\text{mol}/\text{l}$ dargestellt.

Substanz	Penetrationszeit in Min.	%	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{d}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{mol}/\text{l}$
Octadecan in wasserh. Wollwachsalkoholsalbe (45 % Kohlenwasserstoffe)	1000	2,2	31,0	14985	58770
	100	6,3	89,6	44775	175680
	30	9,6	148	67950	266400
Octadecan in wasserh. hydrophiler Salbe (21 % Kohlenwasserstoffe)	1000	24,3	155	80220	314580
	100	11,9	77,5	39207	153783
	30	17,3	114	57036	223650
Octadecan in Vaseline (100 % Kohlenwasserstoffe)	1000	9,6	310	144400	566300
	100	5,6	144	71800	281500
	30	5,4	180	84800	332700

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BANDMANN und FREGERT: "Epicutantestung", Eine Einführung in die Praxis, Kliniktaschenbücher, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1973)
2. BAER, R.L. und v.H.WITTEN: Diskussionsbemerkungen zu Bandmann und Reichenberg 1957, y.B. Dermat. (Chic) (1957/58)
3. SPIER, H.W.: Funktionelle Hautprüfungen bei allergischen Krankheiten. In Gottron, H.A. und W. Schönfeld: Dermatologie und Venerologie, Bd. III/1 Thieme, Stuttgart (1959)
4. BANDMANN, H.J.: Allgemeines zur epicutanen Testtechnik, Fortschr. prakt. Dermat. Venerolog. 5, 165 - 166 (1965)
5. WOLF, J.: Das Oberflächenrelief der menschlichen Haut. Zeitschr. f. mikr.-anat. Forschung 47, 351 - 400 (1940)
6. PINKUS, H.: Examination of the Epidermis by the Strip Method of Removing Horny Layers. J. invest. Derm. 16, 383 - 386 (1951)
7. PETER, G. und SCHRÜPL, F., Würzburg: Gaschromatographische und infrarotspektrometrische Untersuchungen allergener Wollwachsalkohole, Arch. Klin. Exp. Dermatolog. 237, 184 - 187 (1970)
8. PETER, G., F. SCHRÜPL und H. FRANZWA, Würzburg: Experimentelle Untersuchungen über die allergene Wirkung von Wollwachsalkoholen. Der Hautarzt 20, 450 - 455 (1969)
9. SWOBODA, B. und M. LUDVAN, Graz: Zur Rolle des Stearylalkohols bei der sog. Lanolinallergie. Z. Hautkr. 53, 485 - 488 (1978)

10. BANDMANN, H.J. und R. BREIT, München: Die medikamentöse allergische Kontaktdermatitis. Internist (Berlin), 15, 47 - 51 (1974)
11. BREIT, R. und BANDMANN, H.J., München: "Dermatitis from lanolin", British Journal of Dermatology, 88, 414 - 419 (1973) Quarterly Review.
12. FISCHER, A.A.: Immediate and delayed allergic contact reactions to polyethylenglycol. Contact Dermatitis, 4, 135 - 138 (1978)
13. IDEN, D.L. und A.L. SCHROETER, Rochester, Minnesota, USA: The vehicle tray revisited: The use of the vehicle tray in assessing allergic contact dermatitis by a 24-hour application method. Contact Dermatitis, 3, 122 - 126 (1977)
14. REICHENBERG, M: Zur epicutanen Sensibilisierung bei Ulcus cruris-Kranken. Über gehäufte Eucerinallergie. Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie, 223, 56 - 59 (1965)
15. WEREIDE, K.: Contact allergy to wool-fat (Lanolin). Acta dermatovenereologica, 45, 15 - 17 (1965)
16. EPSTEIN, E.: The Detection of Lanolin Allergy. Arch. Dermatol. 106 (5), 678 - 681 (1972)
17. HANNUKSELA, M., M. KOUSA und V. PIRILÄ: Contact Sensitivity to Emulsifiers. Contact Dermatitis, 2 (4), 201 - 204 (1976)
18. SHORE, R.N. und W.B. SHELLEY: Contact Dermatitis from Stearyl Alcohol and Propylene Glycol in Fluocionide Cream. Arch. Dermatol. 109 (3), 397 - 399 (1974)

19. PEVNY, J. und M. UHLICH: Allergie gegen Bestandteile medizin. und kosmet. Externa. Polyäthylenglycol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Hexantriol, Hautarzt 26 (5), 252 - 254 (1975)
20. BRAUN, W.: Kontaktallergie gegen Polyäthylenglykole. Z. Haut- und Geschl.-Kr. 44 (11), 385 - 389 (1969)
21. SCHAEFER, H.: Wechselbeziehungen zwischen Haut, Vehikel und Arzneimittel bei der Penetration in die menschliche Haut I: Mechanismus der Penetration. Fette, Seifen, Anstrichm., 76, 220 - 222 (1974)
22. ZESCH, A.: Wechselbeziehungen zwischen Haut, Vehikel und Arzneimitteln bei der Penetration in die menschliche Haut II: Vehikel und Penetration. Fette, Seifen, Anstrichm., 76, 312 - 318 (1974)
23. ZESCH, A., H. SCHAEFER und W. HOFFMANN: Barriere- und Reservoirfunktion der einzelnen Hornschichtlagen der menschlichen Haut für lokal aufgetragene Arzneimittel. Arch. Dermatol. Forsch. 246, 103 - 107 (1973)
24. STÜTTGEN, G.: Die Haut als Resorptionsorgan in pharmakokinetischer Sicht. Arzneim. Forsch. (Drug Res.), 22, 324 - 329 (1972)
25. SCHAEFER, H.: Quantitative Aspekte bei der Aufnahme von Kosmetika durch die Haut. J. Soc. Cosmet. Chem., 25, 93 - 98 (1974)
26. SCHAEFER, H., A. ZESCH und G. STÜTTGEN: Penetration von Medikamenten in die Haut. Der Hautarzt, 26, 449 - 451 (1975)
27. WENDKER, H., H. SCHAEFER und A. ZESCH: Penetrationskinetik und Verteilung lokal applizierter Östrogene. Arch. Derm. Res., 256, 67 - 74 (1976)

28. ZESCH, A. und H. SCHAEFER: Penetrationsverhalten verschiedener radio-markierter Steroide in der menschlichen Haut. *Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.)*, 23, 415 - 419 (1973)
29. ZESCH, A. und H. SCHAEFER: Penetration, Permeation und Resorption von Heparin In-vivo-Untersuchungen an der menschlichen Haut. *Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.)*, 26, 1365 - 1368 (1976)
30. ZESCH, A. und H. SCHAEFER: Penetrationskinetik von radiomarkiertem Hydrocortison aus verschiedenen Salbengrundlagen in die menschliche Haut - in vitro. *Arch. Dermatol. Forsch.*, 246, 335 - 354 (1973)
31. FISCHER, A.A., F. PASCHER und N.B. KANOF: Allergic contact Dermatitis Due to Ingredients of Vehicles. A "Vehicle Tray" for Patch Testing. *Arch. Dermatol.*, 104 (3), 286 - 290 (1971)
32. FISCHER, A.A.: Technique of Patch Testing for Cosmetic Allergy. *The Journal of Dermatology* Vol. 1, 117 - 132 (1974)
33. MARCUS, A.: Kontaktekzem nach Anwendung von Nivea-Creme. *Münch. med. Wschr.*, 69, 1510 - 1511 (1922)
34. BANDMANN, H.-J. und W. DOHN: Die Epicutantestung. München: Verlag J.E. Bergmann (1967)
35. HURIEZ, CL., P. MARTIN und M. VANOVERSCHELDE: *Bull. Soc. franc. Derm. Syph.*, 73, 263 - 267 (1966)
36. MAIBACH, H.J.: Polyethylenglykol: allergic contact dermatitis potential. *Contact Dermatitis* 3, 247 - 248 (1978)
37. BEKERIS et al.: Propylenglykol as a cause of an elevated serum osmolality. *Am J. Clin Pathol* 72, 633 - 636 (1979)

DANKSAGUNG

Prof. Dr. med. A. Zesch, Professor und Direktor am Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes in Berlin danke ich für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Dissertation, zahlreiche Anregungen zu dieser Arbeit, seine jederzeit hilfsbereite Haltung und sein offenes Gespräch beim Verfassen der Arbeit.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Hautklinik der Freien Universität Berlin im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Direktor Prof. Dr. med. G. Stüttgen, angefertigt, dem ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes zu Dank verpflichtet bin.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Frau Masuch und Frau E. Bauer für die freundliche und hilfsbereite Anleitung zur Durchführung und Auswertung der Versuche und die Überlassung langjährig gesammelter Erfahrungen, die zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

LEBENS LAUF

Am 24. September 1952 wurde ich als zweites von fünf Kindern des Kraftfahrers Johannes Maak und seiner Ehefrau Marianne Maak, geb. Best, in Lüneburg geboren.

Die Reifeprüfung legte ich nach Besuch der Hauptschule in Barskamp, der Volksschule mit Aufbauzug in Dahlenburg und der Niedersächsischen Heimschule in Helmstedt am 19.5.1971 ab.

Meine Immatrikulation erfolgte zum WS 1971/72 an der Philipps-Universität Marburg, wo ich im April 1975 das Vordiplom in Chemie bestand. Die Zulassung zum Studium der Medizin erfolgte zum WS 1975/76 für das 3. Fachsemester. Im August 1976 bestand ich das Physikum in Marburg. Der Studienortswechsel nach Berlin erfolgte zum SS 1977. Im November 1980 bestand ich den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der Freien Universität Berlin. In den drei Abschnitten des Praktischen Jahres war ich 1979 und 1980 in der Dermatologischen, in der Chirurgischen und in der III. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin tätig. Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 7.11.1980. Seit dem 1.3.1981 bin ich als Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses St. Marienberg in Helmstedt tätig.

alldruck-druckerei burckhard zöllner
hindenburgdamm 136, 1-45
tel. 833 26 76

